

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Унтевский Василий Сергеевич

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ
ПОСЛЕ ОТКРЫТОГО ТИПА САНИРУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ НА СРЕДНЕМ
УХЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Семёнов Фёдор Вячеславович

Краснодар – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ И СПОСОБЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НЕГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
1.1. Общие представления о раневом процессе	9
1.2. Особенности раневого процесса после saniрующих операций на среднем ухе	15
1.3. Причины неэффективности регенерации ран среднего уха	20
1.4. Методы ухода за раневой поверхностью после открытого типа saniрующей операции на среднем ухе	23
1.5. Раневые покрытия. Опыт использования в оториноларингологии	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
Организация (дизайн) исследования.....	32
2.1. Экспериментальное исследование	33
2.1.1. Характеристика лабораторных животных и условий проведения эксперимента.....	33
2.1.2. Описание методики моделирования открытой костной раны и послеоперационного ухода за ней	35
2.1.3. Методы исследования.....	39
2.2. Клиническое исследование	41
2.2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование	41
2.2.2. Критерии включения больных в исследование	44
2.2.3. Критерии исключения больных в исследовании	44
2.2.4. Распределение пациентов по группам	45
2.2.5. Методика хирургического вмешательства.....	45
2.2.6. Методика применения раневых покрытий в послеоперационном периоде	46
2.2.7. Методы исследования.....	48

2.2.7.1. Клиническое обследование	48
2.2.7.2. Инструментальные методы	49
2.2.7.3. Лабораторные методы исследования	49
2.3. Статистический анализ полученных данных	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	52
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
4.1. Оценка качества жизни в послеоперационном периоде	60
4.2. Сравнительный анализ данных отоэндоскопии.....	61
4.3. Цитологическая характеристика мазков-отпечатков	64
4.4. Результаты исследования цитокинового профиля	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	68
ВЫВОДЫ.....	75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	77
ПРИЛОЖЕНИЕ	78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	79

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема регенерации тканей в области раневых поверхностей после хирургического вмешательства является актуальной при любых, в том числе оториноларингологических операциях. Большинство пациентов, находящихся на стационарном лечении в ЛОР-клиниках, подвергаются хирургическому лечению. Операция - основной способ лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО). В ряде случаев наличие массивной холестеатомы, а также осложнения в виде паралича лицевого нерва, фистулы лабиринта, внутричерепного распространения инфекционно-воспалительного процесса являются показаниями к выполнению «открытого» типа санирующей операции, в результате которой в среднем ухе образуется большая раневая поверхность. Однако нередко, несмотря на совершенствование хирургической техники и проводимое после операции консервативное лечение, полной эпителизации раневой поверхности не наступает [71; 8; 152]. Такое состояние часто именуется как "болезнь трепанационной полости" ("болезнь оперированного уха") и представляет собой актуальную проблему в отиатрии.

Следует отметить, что любое оперативное вмешательство в этой области сопровождается образованием открытой во внешнюю среду раневой поверхности, в том числе участков обнаженной кости. Это способствует инфицированию и длительному заживлению поврежденных тканей, что сопровождается вялотекущим остеитом, гипергранулированием и рубцеванием [5; 112]. Заживление послеоперационных ран в полости среднего уха протекает длительно и сопровождается выраженной субъективной симптоматикой, что существенно ухудшает качество жизни больного. Местная и системная антимикробная и противовоспалительная терапия, физиолечение и т.п. улучшают течение раневого процесса, однако не решают в полной мере всех вышеназванных проблем [178].

В настоящее время в общей хирургии используются биологические раневые покрытия, которые позволяют значительно улучшить результаты лечения [44]. Раневые покрытия применяются в гнойной хирургии, комбустиологии и челюстно-лицевой хирургии [6; 32; 59; 61]. Полученные результаты свидетельствуют о значительных преимуществах их использования в сравнении с классическими методами лечения ран [105; 176; 181]. Имеются единичные работы отечественных и зарубежных авторов, посвященные применению раневых покрытий или их основных компонентов в оториноларингологии [29; 34; 91; 99]. Однако во всех найденных нами работах использовано лишь одно, наиболее оптимальное по мнению авторов, раневое покрытие. В то же время известно, что раневой процесс имеет определенные стадии, каждая из которых характеризуется специфическими клиническими и гистологическими особенностями, что делает недостаточно обоснованным применение одного и того же покрытия на протяжении всего раневого процесса. Тем более, что существуют раневые покрытия, специально разработанные для оптимального воздействия на разные стадии заживления ран [32; 48].

С учетом сказанного является актуальным изучение дифференцированного применения различных раневых покрытий в зависимости от стадии течения раневого процесса, в частности, в области височной кости после открытого типа санации среднего уха.

Цель исследования – сокращение сроков реабилитации пациентов после saniрующей операции открытого типа на среднем ухе путем дифференцированного применения современных раневых покрытий с учетом стадийности течения раневого процесса.

Задачи исследования:

1. Определить в эксперименте на животных влияние дифференцированного применения современных раневых покрытий на течение раневого процесса в области открытой костной раны;
2. Изучить эффективность дифференцированного применения современных раневых покрытий после открытого типа saniрующей операции на среднем ухе:

- 2.1. Оценить течение раневого процесса путем анализа отоскопической и отоэндоскопической картины в основной и контрольной группе;
- 2.2. Провести сравнительный анализ морфологических и цитокиновых изменений в области послеоперационной раны;
- 2.3. С помощью международного опросника COMQ-12 оценить влияние санлирующей операции открытого типа на качество жизни больных ХГСО;
3. Разработать методику применения современных раневых покрытий после санлирующей операции открытого типа на среднем ухе.

Научная новизна исследования

Впервые в эксперименте на животных изучено влияние дифференцированного применения (с учетом стадийности раневого процесса) современных раневых покрытий на заживление открытой костной раны.

Разработан алгоритм применения раневых покрытий после открытого типа санлирующего вмешательства на среднем ухе на основании полученных результатов собственных исследований.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены клинические и лабораторные особенности течения раневого процесса при дифференцированном применении различных раневых покрытий после открытого типа санлирующей операции на среднем ухе.

Предложен лечебный алгоритм ведения пациентов после открытого типа санлирующей операции на среднем ухе с учетом стадий течения раневого процесса.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Заживление ран после открытого типа санлирующей операции на среднем ухе подчиняется единым принципам раневого процесса, но имеет особенности, обусловленные анатомией и физиологией среднего уха.
2. Раневые покрытия, используемые в соответствии с фазой течения раневого процесса, приводят к ускорению заживления открытых костных ран в экспериментальной модели на животных.

3. Дифференцированное применение раневых покрытий с учетом фазы раневого процесса улучшает клинико-лабораторные показатели заживления после открытого типа санирующей операции на среднем ухе.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации доложены на XIII Петербургском форуме оториноларингологов России («Современные взгляды на лечение патологий ЛОР-органов». Санкт-Петербург, 24–26 апреля 2024 г.), конференции Краснодарской краевой общественной организации «Общество оториноларингологов Кубани» (Краснодар, 24.01.2024 г.), межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Южного федерального округа «Актуальные междисциплинарные аспекты в работе оториноларинголога» (Волгоград, 19-20 сентября 2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют п. 3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР заболеваний и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.3. Оториноларингология.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ «Краевая больница №3» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края, а также используются в учебном процессе с врачами – курсантами циклов усовершенствования по оториноларингологии, аспирантами и клиническими ординаторами ФГБОУ Кубанского государственного медицинского университета.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор принимал непосредственное участие в проведении исследования по всем разделам диссертации. Диссертантом произведен анализ отечественной и мировой литературы по данной тематике, сформированы цели и задачи исследования, определены методы проведения исследования, осуществлен сбор и

проведен анализ полученных данных. Автор проводил экспериментальное исследование, а также обследование и лечение больных, принимал участие в хирургических вмешательствах в качестве ассистента, выполнял статистическую обработку полученных в исследовании данных.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 в журналах, рецензируемых высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Научно-квалификационная работа (диссертация) изложена на 93 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, а также списка литературы. Иллюстрации представлены 10 таблицами, 17 рисунками. Список литературы включает 215 источника, из которых 90 отечественных и 125 зарубежных.

ГЛАВА 1. РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ И СПОСОБЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НЕГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие представления о раневом процессе

Раневой процесс – комплекс местных и общих реакций тканей и систем организма, направленных на отграничение и отторжение некротизированных масс, борьбу с инфекцией, восстановление и замещение поврежденных структур [40].

Заживление ран происходит по одному из трех механизмов: пролиферация, регенерация, фибропролиферативная реакция [85]. Под пролиферацией понимается замещение поврежденной или утраченной ткани за счет деления оставшихся здоровых клеток. При этом утраченная структура не воссоздается в первоначальном виде, однако ее функции восстанавливаются практически полностью. Процесс регенерации же приводит к полному восстановлению и структуры, и функции утраченной ткани. Заживление по типу фибропролиферативной реакции возникает при значительных повреждениях, длительно сохраняющемся воспалении, когда накапливается фиброзная ткань, замещающая нормальную структуру органа [85].

Процесс заживления ран состоит из нескольких фаз: гемостаз, воспаление, пролиферация, эпителизация и реорганизация рубца (ремоделирование) [1; 40; 181]. В регуляции каждой из этих фаз принимают участие ряд цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также клетки поврежденных тканей, кожи и крови, вещества внеклеточного матрикса и плазмы [92]. Множество факторов, как системных, так и местных, оказывают влияние на процесс заживления, в том числе и условия окружающей среды [62].

Начало раневого процесса инициируется гемостазом. Повреждение тканей вызывает кровотечение с выходом тромбоцитов в соединительную ткань, что приводит к их активации и выделению вазоактивных веществ (серотонина, брадикинина и гистамина). Кровотечение обеспечивает вымывание бактерий и

антигенов из раны. Последующая преходящая (5–10 минут) вазоконстрикция способствует остановке кровотечения и сопровождается агрегацией тромбоцитов с образованием первичной гемостатической пробки [203]. Тромб защищает рану от бактериальной инвазии и служит источником цитокинов и факторов роста, которые необходимы для миграции иммунных клеток [167]. Высыхая, сгусток образует струп, который обеспечивает некоторую прочность и поддержку поврежденной ткани. Ключевыми элементами в этой фазе являются тромбоциты ввиду не только их агрегационного эффекта, но и одновременного высвобождения ими цитокинов [93]. Следовательно, фаза гемостаза обеспечивает защитную функцию, активирует раневой процесс, а также способствует его дальнейшему развитию [159].

При дегрануляции тромбоцитов высвобождается один из основных регуляторов репаративных процессов – трансформирующий фактор роста (ТФР- β), который усиливает экспрессию гена рецепторов в клетках-мишенях и влияет на продукцию ими цитокинов и ростовых факторов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), эпидермального фактора роста, фактора некроза опухоли (ФНО), тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов. ТФР- β наравне с интерлейкином-8 (ИЛ-8) является мощным хемоаттрактантом для моноцитов и макрофагов, которые критически необходимы для дальнейшего заживления и инициации воспаления [19; 111].

Последующая фаза – воспаление, которая включает стадии сдерживания и уничтожения патогенов, очищения полости раны и ранний ангиогенез [15]. Первые часы в ране присутствуют базофилы и тучные клетки. Их дегрануляция приводит к высвобождению в поврежденную среду индуцирующих вазодилатацию медиаторов, таких как гистамин, серотонин и протеазы. Эти же вещества вызывают дифференцировку моноцитов в полностью фагоцитарные клетки [175]. Поврежденные ткани инфильтрируются лейкоцитами за счет их диапедеза из сосудов. Полиморфноядерные нейтрофилы преобладают в течение первых 48 часов и стимулируют высвобождение молекул эластазы и коллагеназы, облегчая переход клеток в окружающее их пространство [77]. Выделяющиеся хемоаттрактанты (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, бактериальные эндотоксины) привлекают к месту раны

другие гранулоцитарные клетки и макрофаги, тем самым инициируя заживление [189; 208]. Через 3–5 дней после травмы нейтрофильная популяция заменяется моноцитами и макрофагами [150; 185]. Их присутствие критически необходимо для дальнейшего нормального раневого процесса, поскольку макрофаги продолжают очищать рану от патогенов и выделяют большое количество цитокинов и факторов роста [173]. Иммунные клетки взаимодействуют с кератиноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками для дальнейшего развития раневого процесса [100].

Фаза пролиферации заключается в ангиогенезе, фиброплазии, накоплении внеклеточного матрикса, эпителизации. Переход фазы воспаления в пролиферацию характеризуется появлением грануляционной ткани [66], которая представлена рыхлой соединительнотканной матрицей из коллагена, гиалуроновой кислоты и фибронектина со скоплением макрофагов, фибробластов и большим количеством новых сосудов. Уже через 48 часов после повреждения в ране запускается процесс синтеза грануляций [55], стимулируемый васкулоэндотелиальными факторами роста [157]. Эндотелиальные клетки пролиферируют через фрагментированные базальные мембраны в периваскулярное пространство и с новообразованными сосудами рана получает большое количество питательных веществ и кислорода, необходимых для последующих энергозатратных процессов [159].

Как и в случае ангиогенеза, значительная роль отводится макрофагам [150]. Их максимальное количество в ране наблюдается спустя 7 дней после повреждения [94]. Макрофаги синтезируют протеазы для разрушения фибрина и выделяют хемотаксические факторы (например, ФНО- α , факторы роста эндотелия сосудов и ТФР- β), чтобы стимулировать миграцию эндотелия. Также они участвуют в ремоделировании новой сосудистой сети: соединяют концы сосудов, фагоцитируют лишние элементы и подавляют ангиогенный ответ для предотвращения чрезмерной васкуляризации [109].

В целом, макрофаги являются главными эффекторными клетками в процессе заживления, демонстрируя как универсальность, так и высокую пластичность. В ответ на сигналы из раневой среды они способны подвергаться фенотипической и

функциональной перестройке [106]. Вещества, высвобождающиеся при разрушении клеток, патоген-ассоциированные молекулярные структуры, а также интерферон- γ поляризуют макрофаги, придавая им провоспалительный фенотип. В окончании воспалительной фазы раневого процесса наступает эффероцитоз – разрушение апоптотических нейтрофилов макрофагами. Этот процесс сам по себе побуждает макрофаги переходить к противовоспалительному фенотипу, который традиционно именуется как M2, или альтернативно активированными макрофагами [111; 164; 208].

Все описанные выше условия способствуют накоплению в ране фибробластов – специализированных клеток соединительной ткани, произошедших из мезенхимальных клеток [77]. После травмы, нормально и редко расположенные в соединительной ткани, они привлекаются в зону повреждения, где делятся и продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, в первую очередь коллаген, а также гиалуроновую кислоту, фибронектин, протеогликаны [16]), факторы роста и цитокины [203]. Фактор роста фибробластов оказывает основное влияние на их пролиферацию и дифференцировку [148].

После того как ложе раны сформировалось должным образом с пролиферирующими фибробластами, новым коллагеновым матриксом и сосудами, может начаться процесс эпителизации. Он направлен на покрытие раневой поверхности слоем эпителия и основан на дифференцировке, пролиферации и миграции этих клеток [181].

Коллагеновые волокна появляются примерно на 4–5 день раневого процесса, их количество нарастает, достигая максимума к 7–10 дню, а затем интенсивность синтеза ослабевает [77]. Коллаген, после выделения его фибробластами, соединяется в пучки фибрилл, постепенно заполняя все межклеточное пространство. Нормальный синтез продолжается около 4 недель до установления окончательного баланса между его продукцией и разрушением коллагеназой [64]. С этого момента рана вступает в фазу полноценной эпителизации и реорганизации рубца, заключающейся в контракции краев раны, окончании эпителизации и перестройке экстрацеллюлярного матрикса [16]. Она может продолжаться до

нескольких лет. На протяжении этой фазы снижаются уровни гликопротеинов и мукополисахарида, а вновь образованные капилляры регрессируют и исчезают. Такие изменения сопровождаются ростом прочности рубцовой ткани [66; 77].

Закрытие раны является строго регулируемым процессом с точки зрения зависимых от времени профилей экспрессии цитокинов и факторов роста [159]. Цитокины – это белково-пептидные факторы, осуществляющие регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Они определяют стимуляцию или ингибирование роста клеток, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с рецепторами на поверхности клеток сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены [197]. Белки, продукты активированных цитокинами генов, синтезируются клетками и регулируют указанные выше процессы [4].

В отличие от классических гормонов большинство цитокинов оказывает локальное (паракринное) действие – продуцируются и захватываются клетками, находящимися в тесной близости. В меньшей степени оказывают аутокринный эффект, а при попадании в системный кровоток цитокины могут действовать эндокринно [53].

Цитокины обладают рядом уникальных свойств. Их синтез не является постоянным, а возникает только во время стимуляции клеток и в процессе реализации иммунных механизмов. Их секреция – краткосрочный и строго регулируемый процесс. Они проявляют активность в очень низких концентрациях, а также обладают плеiotропной активностью, т.е. один цитокин оказывает влияние на различные процессы. Кроме того, им свойственна последовательность осуществления эффектов: каждый из них способен индуцировать продукцию другого или экспрессию его рецепторов. Наблюдается также синергизм и антагонизм действия разных цитокинов [4; 74].

Для заживления важен баланс воспалительных и прорегенераторных сигналов, в значительной степени контролируемых цитокинами [189]. Длительная

повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов характерна для хронических ран [64]. В то же время их пониженная продукция способствует инфицированию тканей и препятствует полноценному заживлению [53].

Провоспалительные цитокины продуцируются одними из первых в ответ на повреждение и регулируют функции иммунных клеток в ходе заживления. Основными из них являются ФНО- α , ИЛ-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6) [134] и ИЛ-8 [74; 98]. Они выделяются большинством клеток в начале раневого процесса [4; 150] и формируют каскад клеточных взаимодействий, обеспечивая мобилизацию и активацию клеток-участников воспаления.

ФНО- α – один из ведущих цитокинов, участвующий в индукции и сохранении воспаления, защите от инфекций, иммунорегуляции и поддержании структуры вторичных лимфоидных органов [53]. ФНО- α в низких концентрациях может способствовать заживлению ран, косвенно стимулируя воспаление и увеличивая количество факторов роста [122; 175]. Однако его высокое содержание в ране, особенно в течение продолжительного времени, тормозит заживление [93].

Изучены их эффекты в патогенезе инфекционных [11], аутоиммунных заболеваний [42], хронической сердечной недостаточности [35], средних отитов [50; 104; 146; 209] и болезни Меньера [116]. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов коррелирует с выраженностью местной воспалительной реакции. Определено, что содержание ИЛ-1 β и ИЛ-8 в секрете среднего уха при ХГСО повышаются в острой фазе заболевания и снижаются на фоне терапии беталейкином. Падение их концентрации в отделяемом среднего уха напрямую коррелирует с выраженностью проявлений обострения ХГСО [47; 67].

Кератиноциты холестеатомы в высоких концентрациях выделяют ИЛ-8 в ответ на их стимуляцию ФНО- α , что указывает на их синергизм в поддержании воспаления при хроническом отите [137]. Таким образом, уровень ИЛ-8 и ФНО- α может служить маркером выраженности костно-деструктивного процесса среднего уха, ассоциированного с хроническим воспалением.

Интерлейкин-17 (ИЛ-17) тоже относится к цитокинам с провоспалительным эффектом. Он выделяется преимущественно моноцитами и макрофагами, и

индуцирует синтез ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 [124]. ИЛ-17 специфически экспрессируется в субэпителиальной грануляционной ткани холестеатомы клетками Th17. Кроме того, он стимулирует активацию матриксных металлопротеиназ, оксида азота и RANKL (рецептора-активатора ядерного фактора) в остеокластах с последующим воспалительным разрушением кости [155]. Следовательно, ИЛ-17 активирует другие цитокины и ферменты, вызывая разрушение костей у пациентов с ХГСО, и может ассоциироваться с выраженностью воспаления [133].

В целом, фазы раневого процесса хотя и имеют строгую последовательность, обычно накладываются по времени, когда одна регрессирует и начинается следующая. Биологические законы заживления едины для травмированных тканей вне зависимости от этиологии повреждения, локализации, степени нарушения их целостности. Однако имеются специфические особенности раневого процесса в зависимости от анатомической области [111; 204]. Это особенно актуально для оториноларингологии, поскольку раны полости носа, глотки или среднего уха будут заживать во многом отлично от, например, ран кожи и мягких тканей [203].

1.2. Особенности раневого процесса после saniрующих операций на среднем ухе

При сочетании ХГСО с холестеатомой в ряде случаев нет оснований для щадящих типов санации среднего уха, поскольку неполное удаление матрикса и периматрикса может привести к дальнейшему распространению заболевания с развитием ряда осложнений, в том числе внутричерепных [25; 36; 39].

На начальных стадиях возникновения и роста холестеатомы принято выполнять минимально нарушающие строение среднего уха операции [9; 149] – аттикотомию, аттикоантротомию с сохранением задней костной стенки наружного слухового прохода [13; 63; 213].

Принципиально разделяют два вида saniрующих операций: с сохранением задней стенки наружного слухового прохода и с ее удалением (в англоязычной литературе именуемые canal wall-up и canal wall-down mastoidectomy) [7, 30; 33, 56, 116; 162]. В отечественной практике первому виду операций соответствуют термины «аттикотомия», «расширенная аттико-антротомия», «мастоидэктомия с интактной стенкой», а второму виду – «радикальная операция», «консервативная радикальная мастоидэктомия» и «модифицированная радикальная мастоидэктомия», «тимпаномастоидотомия».

Операции с удалением задней стенки костного отдела слухового прохода приводят к объединению наружного слухового прохода, тимпанальной и мастоидальной полостей в одну [25; 178]. Вмешательства такого типа являются предпочтительными для лечения холестеатомы, поскольку в большей степени позволяют удалить ее полностью, в частности из-за лучшего визуального контроля [8; 56; 170]. R. Pareschi сообщает о 7,7% риске рецидива холестеатомы после такой операции [170]. По данным Harris A.T. частота повторного образования холестеатомы в 2 раза выше после saniрующих операций с сохранением задней стенки слухового прохода [131]. По другим источникам, риск рецидива холестеатомы в 2,8 раза выше при проведении закрытых методов санации, чем при открытых [196]. Большая вероятность повторного возникновения холестеатомы наблюдается у детей и может достигать 21% [108]. Как правило, рецидивы после открытой техники санации уха связаны в основном с рекуррентной холестеатомой [63; 143; 144].

Размер послеоперационной полости определяется количеством воздухоносных ячеек, объемом удаляемых тканей, применением облитерирующих приемов, степенью послеоперационного рубцевания [51; 178]. При пневматическом строении височной кости операция открытого типа приводит к формированию трепанационной полости большего размера, чем аналогичная операция при склеротическом строении. Объем послеоперационной полости более 2 мл считается большим [54]. Такой размер в сочетании с узким слуховым проходом зачастую приводит к медленному заживлению [123; 125].

Для уменьшения объема трепанационной полости выполняется мастоидопластика, а иногда и полная облитерация наружного и среднего уха [132; 207]. Однако эти методики сопровождаются риском возникновения резидуальной или рекуррентной холестеатомы [103; 177; 213]. Такие же осложнения возможны в случае реконструкции задней стенки слухового прохода [45; 56; 129].

Объединенная полость доступна осмотру на предмет рецидива заболевания и присоединения инфекции. Однако в таком случае нарушается нормальная анатомия и физиология среднего уха [68; 158]. В связи с этим, хотя техника открытой санации сокращает риск рецидива основного заболевания, она зачастую нарушает самоочищение послеоперационной трепанационной полости, что может приводить к ее воспалению [12; 207]. Наиболее частыми находками при динамических осмотрах послеоперационных полостей бывают выделения различного характера, корки, сера с десквамированным эпителием [166] и грануляции. Данные проблемы возникают в тот или иной момент у 20-60% пациентов с трепанационными полостями, независимо от того, насколько хорошо она сформирована [10; 25; 158; 214]. По различным сообщениям, у 20-30% оперированных пациентов не удается достигнуть стабильной ремиссии [2; 51; 117; 145].

В трепанационной полости встречаются следующие типы тканей: многослойный плоский ороговевающий эпителий, респираторный столбчатый эпителий и грануляционная ткань различной степени зрелости [135]. Образование и реэпителизация грануляционной ткани соответствует нормальному процессу заживления раны. Наличие респираторного эпителия, напротив, является неблагоприятным исходом процесса регенерации. Во всех типах эпителиальных тканей обнаруживается Т-клеточная инфильтрация, состоящая из примерно равного количества хелперных и цитотоксических Т-клеток, а также макрофагов и субэпителиального фиброза [135].

Фиброзная облитерация встречается также в тимпанальной части полости, особенно в структурах овального окна [211; 212]. Покрытие стенок полости преимущественно респираторным эпителием или грануляционной тканью принято

считать неблагоприятным исходом, поскольку в таких условиях возникает отореза и другие проявления воспаления [2; 205].

Полное закрытие послеоперационной полости сплошным слоем здорового плоского ороговевшего эпителия является идеальным результатом [125; 153]. Но открытые во внешнюю среду раневые поверхности заживают медленно, по механизму вторичного натяжения, и для полной эпителизации при благоприятных условиях зачастую требуется от 2-3 до 12 месяцев, причем лишь в 65-87% случаев она будет полноценной [27; 25; 71; 193]. Похожие выводы делают иностранные авторы, утверждая, что образующаяся в результате общеполостной операции полость не заживает у 20–60% больных в течение 6-12 месяцев [168].

Сроки полной эпителизации послеоперационной трепанационной полости определяются условиями заживления [97]. Faramarzi M. заявляет о 2-х месяцах для достижения этой цели при укладке на дно полости мышечно-надкостничных лоскутов с трансплантатом височной фасции и о 1,5 месяцах при добавлении амниотической мембраны [115]. Другие авторы описывают продолжительность эпителизации в 30-90 дней, в зависимости от применяемой методики облитерации полости [101; 141; 142; 147; 152]. Аутогенная кортикальная кость, полученная с височной линии, в сочетании с коллагеновой мембраной для прикрытия пластического материала уменьшает раневую поверхность, ускоряя эпидермизацию [68]. С такой же целью применяются металлические пластины [45] или деминерализованная кость [2]. Возможно применение П-образного мышечно-периостального лоскута с восстановлением задней стенки наружного слухового прохода септум-аутохрящом со средним сроком эпидермизации полости 30 дней [76]. За такое же время поверхность полноценно покрывается многослойным плоским ороговевающим эпителием при использовании заушного надкостничного лоскута на ножке [141]. В целом, можно утверждать, что методики облитерации ускоряют заживление поверхности за счет уменьшения ее размеров [198].

Ситников В.П. сообщает о 18 днях, которые в среднем потребовались для полной эпидермизации малых трепанационных полостей, полученных при консервативно-щадящей радикальной операции с разработанной ими методикой

антродренажа. При этом через год у 91,6% пациентов не было отмечено рецидива заболевания [75].

Покрытие трепанационной полости среднего уха амниотической мембраной по завершении ревизионной операции приводит к полной эпидермизации поверхности через 24-41 день (в среднем – 32 дня) [183]. При добавлении фибринового клея для фиксации мембраны сроки эпидермизации не изменяются – составляют в среднем 32,5 дней. Использование височной фасции с фибриновым клеем потребует в среднем 45 дней для окончания эпидермизации [140], а без него около 2 месяцев [190].

Размер височной фасции оказывает влияние на скорость заживления полости после операции. Если использовать большие фасции, доходящие до антрального отдела, то среднее время эпидермизации составит 34,1 день. Фасция, создающая только неотимпанальную мембрану, приведет к заживлению со сроком 40 дней [191].

Кожная пластика не является новой методикой и используется в отоларингологической хирургии уже более столетия. Применение расщепленного кожного трансплантата было первоначально предложено Тиршем Р. в 1800-х годах [139]. Приводились случаи эпидермизации полости за 25 дней при трансплантации свободного расщепленного лоскута с передней поверхности бедра на оголенную кость [205]. По другим данным, применение височной фасции вместе со свободным кожным лоскутом в 23,3% случаях позволило достичь эпидермизации за 30 дней и в 83,3% случаев при 3-х месячном сроке наблюдения [97].

Трофика свободных трансплантатов осуществляется преимущественно интерстициально за счёт внеклеточной жидкости, проникающей из подлежащей ткани по межтканевым щелям. Дальнейшие изменения заключаются в клеточной инфильтрации и врастании соединительнотканых элементов со стороны раневого ложа. Приблизительно к 3–4-му дню начинается ангиогенез в сторону аутоотрансплантата [29].

В трепанационной полости среднего уха по мере заживления образуется грануляционная ткань [121]. Ее появление характерно для пролиферативной фазы

раневого процесса и необходимо для последующей эпителизации раны [66]. Также она уменьшает размер полости, в результате чего последняя становится меньше и быстрее заживает [198]. Но избыточный рост грануляций, наоборот, препятствует нормальному течению раневого процесса. Такое может наблюдаться, например, при высокой влажности в послеоперационной полости среднего уха [86; 178; 187].

1.3. Причины неэффективности регенерации ран среднего уха

По данным хирургического общества ран и раневой инфекции, рана является результатом нарушения нормальной анатомической структуры и функции органов и тканей. В зависимости от характера процесса заживления все раны можно классифицировать как острые и хронические [18]. Острые раны обычно представляют собой повреждения тканей, которые полностью заживают с минимальным рубцеванием в течение 8–12 недель [151].

Заживление хронических ран длится более 12 недель [208], что обусловлено повторяющимися повреждениями или патологическими состояниями, такими как сахарный диабет, злокачественные новообразования, персистирующие инфекции, сосудистая недостаточность. В таких ранах нарушена упорядоченная последовательность раневого процесса [130]. Другими словами, хронические раны не следуют четко определенному поэтапному процессу физиологического заживления [16]. Вместо этого они попадают в нескоординированную и самоподдерживающуюся фазу воспаления, которая нарушает восстановление анатомической и функциональной целостности в нормальные сроки [181].

Одним из механизмов развития длительно незаживающих ран принято считать нарушение межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, изменение метаболизма внеклеточного матрикса. В таких ранах одновременно встречаются нескольких фаз заживления: дно покрыто фибрином и грануляциями, возможно наличие участков некроза и гнойного отделяемого, окружающие ткани инфильтрированы, а грануляции обычно вялые и бледные. Часто имеет место

краевая эпителизация [19]. Избыточная пролиферация фибробластов и высокая скорость выработки коллагена вызывают выраженное рубцевание [148]. С учетом перечисленных признаков длительно не заживающие трепанационные полости в среднем ухе после открытого типа санирующей операции можно отнести к хроническим ранам [174].

Нарушение архитектоники среднего уха приводит к ограничению самоочищения [166], недостаточной аэрации, неполной эпидермизации, что может поддерживать хроническое воспаление [2; 158]. В основе его развития лежат многие патологические процессы [210], в том числе изменение метаболизма внеклеточного матрикса, приводящее к избыточному накоплению соединительной ткани [175; 182].

Если нормальное заживление послеоперационной полости не наступает и сохраняются воспалительные проявления, то для описания такого патологического состояния применяется термин «болезнь трепанационной полости» [68; 71; 95]. В целом, данному состоянию присущи такие патоморфологические изменения, как фиброзные и рубцовые изменения выстилающего эпителия с явлениями мукозита или десквамирующего эпидермита, наличие кист и очагов тимпаносклероза. При открытом тимпанальном устье слуховой трубы чаще наблюдается активное воспаление на границе слизисто-эпидермальной выстилки трепанационной полости [89].

Выделяется ряд факторов, способствующих хроническому воспалению трепанационной полости среднего уха [12; 86; 153; 214]. Все возможные причины можно классифицировать на три группы [119]. К первой относятся случаи, когда не были удалены все патологически измененные ткани, в особенности холестеатома [12; 153]. Вторая группа причин связана с неудовлетворительным техническим исполнением хирургического вмешательства [17]. Это может быть высокий лицевой гребень [95], сообщение слуховой трубы с трепанационной полостью, глубокий карман в области верхушки сосцевидного отростка [71], несоответствующая размеру полости меатопластика, [179], а также не санированные клетки сосцевидного отростка [8; 95; 153]. К третьей группе причин

хронического воспаления трепанационной полости относятся соматические особенности организма и другие не классифицируемые факторы. Это могут быть устойчивая к противомикробным препаратам микрофлора, иммунодефицитные состояния, сахарный диабет и другие сопутствующие заболевания [89; 165].

Скоординированные процессы воспаления требуют тонкого баланса провоспалительных цитокинов и их антагонистов [181]. Нарушение согласованной «работы» цитокинов является одной из основных причин сохраняющегося воспаления [175; 182; 195]. Результатом является удлинение сроков заживления раны, образование рубцов или хронизация раневого процесса [96; 100]. При хронических ранах отдельное значение имеют стареющие клетки, снижение выработки факторов роста, дисбаланс между протеолитическими ферментами и их ингибиторами, окислительный стресс [130]. Стареющие клетки поддерживают хроническое воспаление из-за продукции ими секрета, богатого протеазами, разрушающими здоровые ткани [102].

В длительно незаживающих ранах определяются повышенные уровни интерстициальных коллагеназ, желатиназ и стромолизина, синтез которых индуцируется, в частности, ФНО- α и ИЛ-1 β [192]. Микроокружение хронической раны характеризуется большим количеством провоспалительных макрофагов, сверхэкспрессией медиаторов воспаления, матриксных металлопротеиназ и обилием активных форм кислорода [175].

Открытая послеоперационная полость среднего уха с длительными выделениями является хронической раной, поскольку остается в нескоординированном, самоподдерживающемся состоянии воспаления [121; 158]. В таких условиях заживлению препятствует обилие провоспалительных макрофагов, которые превосходят другие субпопуляции клеток и стимулируются Т-хелперами 1-го типа [181; 186]. Хроническое воспаление и сопутствующая бактериальная инфекция связаны с окислительным стрессом, повреждающим фибробласты и замедляющим заживление [163; 180]. Важным элементом, участвующим в раневом процессе, является оксид азота, поскольку он влияет на ангиогенез, воспаление, пролиферацию клеток, отложение матрикса и

ремоделирование [156]. Оксид азота синтезируется из аргинина ферментом синтазой оксида азота, который конкурирует за этот субстрат с другим ферментом – аргиназой [107]. Было продемонстрировано, что изменение экспрессии синтазы оксида азота и аргиназы меняет метаболизм оксида азота с возможным созданием условий для хронизации раневого процесса в трепанационной полости [135].

Поддерживать хроническое воспаление в ране могут биопленки, которые активируют нейтрофилы и макрофаги, способствуют накоплению воспалительных цитокинов в раневом экссудате [138; 165]. Бактериологическое исследование отделяемого из трепанационной полости наиболее часто выявляет *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, в том числе резистентных к большому числу антибактериальных препаратов [120].

1.4. Методы ухода за раневой поверхностью после открытого типа санирующей операции на среднем ухе

На всех стадиях заживления важным компонентом является экссудат, постоянно орошая рану и поддерживая ее во влажном состоянии. Влажное раневое ложе считается наиболее идеальной средой для репаративных процессов [15; 110]. Экссудат также снабжает рану питательными веществами и обеспечивает благоприятные условия для миграции и митоза эпителиальных клеток. Кроме того, с экссудатом в рану поступают лейкоциты, что помогает снижать бактериальную обсемененность. Однако избыток экссудата негативно сказывается на заживлении [122; 138]. Нарушение его эвакуации также способствует развитию инфекции и удлиняет воспалительную фазу раневого процесса [49; 112].

Схемы послеоперационного лечения трепанационных полостей среднего уха существенно различаются и определяются предпочтениями клиники [52]. Как правило в течение первых 2 месяцев после операции 1-2 раза в неделю проводится удаление избытка экссудата и нежизнеспособных масс [64; 145; 178] чтобы подготавливать раневую поверхность для эпидермизации [113]. Стандартные рекомендации для купирования воспаления в открытой трепанационной полости

уха включают топические антибиотики или антисептики, которые возможно совмещать в комбинации со стероидами. Препараты используются в форме капель, порошков или мазей [154]. В раннем послеоперационном периоде применяются лекарственные препараты, обладающие антибактериальным эффектом, противовоспалительным действием или стимулирующие эпителизацию ран: орошение гиалуроновой кислотой [99], распыление октасульфата сахарозы серебра и калия [169], ксилита [184], наночастиц серебра [72]. В качестве нестандартных методов используется, к примеру, медицинский мёд [136], показавший одинаковую эффективность и безопасность в сравнении с топическими антибиотиками и гормонами.

Местное применение обогащенной тромбоцитами плазмы в первые недели после открытого типа санирующей операции на среднем ухе уменьшает бактериальную обсемененность раневой поверхности и способствует пролиферации грануляций и плоского ороговевающего эпителия. В таких условиях уже с 7-го дня после удаления тампонов из полости появлялись первые участки эпидермизации, а у большинства пациентов ее завершение происходило к 1,5-2 месяцам [21; 69]. Аутологичная плазма, богатая тромбоцитами и внеклеточными везикулами также используется для лечения хронического воспаления послеоперационной полости височной кости после неудачных консервативных и хирургических методов лечения [201].

При неполной эпидермизации открытой полости среднего уха, избытке грануляционной ткани и сохраняющейся оторее на раневую поверхность возможно наносить лизат лиофилизированных культивированных аллогенных кератиноцитов в виде пластин или ушных капель [187], мазь с эпидермальным фактором роста [55]. При чрезмерном росте грануляций используются стероидные препараты, топические антисептики, прижигания нитратом серебра [52]. При укладке на стенки открытой полости амниотической мембраны грануляционная ткань появляется намного реже, чем без нее [115]. Для стимуляции местного иммунитета и обменных процессов допустимо применять физиотерапевтические методы лечения: облучение поверхности ультрафиолетом, электромагнитным

полем ультравысокой частоты, лазером, а также парафинотерапию и эндауральный фонофорез [52].

1.5. Раневые покрытия. Опыт использования в оториноларингологии

Раневые покрытия - это современные перевязочные материалы, применение которых основано на концепции создания оптимальной среды, позволяющей клеткам, участвующим в процессе регенерации, максимально эффективно выполнять свои функции [44; 48; 96]. Такие оптимальные условия включают влажную среду на поверхности раны, эффективный газообмен и низкую бактериальную обсемененность [79; 110]. Влажная среда обеспечивает высокую активность раневых протеаз, что ведет к быстрому очищению раневой поверхности. Кроме того, предотвращается высыхание нервных окончаний, и тем самым, заметно уменьшается боль [6]. Ключевой характеристикой современных раневых повязок является удаление избыточного экссудата при сохранении влажности раневого ложа [96; 176].

Общепринятой классификации раневых покрытий в настоящее время не существует [6]. По клиническим характеристикам повязки подразделяются на антимикробные, абсорбирующие, окклюзионные, адгезивные и saniрующие. По структуре и форме бывают волокнистые, тканые, пленочные, губчатые, гели и гидрогели, гидроколлоидные, порошкообразные, аэрозоли, пены, мази, комбинированные виды [79]. В зависимости от происхождения материала они делятся на три группы: животного происхождения, растительного и синтетического [176]. Большинство современных раневых покрытий биосовместимые и биodeградируемые, изготавливаются из полисахаридов, получаемых из переработки органического сырья, например, морских водорослей [41; 57; 96].

По структурно-функциональным особенностям выделяют следующие группы: пленочные, гидроколлоидные, гидрофибры, альгинаты, коллагеновые,

гидроцеллюлярные, гидрогелевые, атравматичные и сорбирующие раневые покрытия. Каждая из групп обладает особыми характеристиками, что позволяет рационально подойти к выбору определенного вида покрытия, основываясь на их положительных и отрицательных свойствах [48; 49; 80].

Современные перевязочные материалы были разработаны как усовершенствование традиционных средств для заживления ран. Их основной характеристикой является создание и удержание влажной среды в ране для улучшения заживления последней. С клинической точки зрения важно использовать покрытия дифференцировано с учетом фаз раневого процесса (гемостаз, воспаление, регенерация, эпителизация). С помощью современных раневых покрытий появляется возможность целенаправленно управлять заживлением [41; 65].

Альгинатные повязки производятся из кальциевых и натриевых солей альгиновой кислоты, полисахарида, состоящего из звеньев маннуриновой и гулуриновой кислот. Альгинатные повязки бывают либо в виде лиофилизированных пористых листов (пены), либо в виде гибких волокон [57]. Использование альгинатов в качестве повязок обусловлено, прежде всего, их способностью образовывать гели при контакте с раневым экссудатом (высокая впитывающая способность) [6]. Повышенная абсорбция достигается за счет образования гидрофильного геля, который ограничивает выделения из раны и сводит к минимуму бактериальное загрязнение [96]. Степень набухания определяется главным образом химическим составом альгината, который зависит от его природного источника. Хотя признано, что различия между повязками разных производителей могут влиять на их физические характеристики, особенно во влажном состоянии, обычно предполагается, что эти различия имеют ограниченное значение для клинической эффективности [194].

При нанесении на рану ионы, присутствующие в альгинатном волокне, обмениваются с ионами в экссудате и крови, с образованием защитной пленки геля. Это помогает поддерживать оптимальное содержание влаги и температуры при заживлении. Гелеобразующие свойства альгинатов объясняются наличием ионов

кальция, образующих сшитый полимерный гель, который медленно разлагается [194]. Альгинат, как полимерный материал, широко используется в биомедицинских и инженерных областях благодаря своим многогранным свойствам [215].

Альгинатные повязки полезны на начальных стадиях заживления ран. Ионы кальция, присутствующие в них, при попадании в рану также играют физиологическую роль, помогая механизму свертывания крови на первой фазе раневого процесса. Альгинатные повязки используются при ранах со средней и сильной экссудацией. Они легко поддаются биологическому разложению [32; 118] и могут быть смыты промыванием физиологическим раствором. Поэтому последующее удаление не разрушает грануляционную ткань, что делает смену повязки безболезненной. Поскольку альгинатные повязки требуют влаги для эффективного функционирования, их нельзя использовать для сухих ран и ран, покрытых твердыми тканями, поскольку они могут обезвоживать поверхность [161].

Гидрогели представляют собой нерастворимые набухающие гидрофильные материалы, изготовленные из синтетических полимеров, таких как полиметакрилаты и поливинилпирролидин. Производятся в виде аморфного геля или листов. Чаще всего они прозрачны, что позволяет визуально контролировать состояние раны в любое время [41]. Гидрогелевые повязки содержат значительное количество воды (70–90 %), в результате чего они не могут впитывать много экссудата, и из-за этого их используют при ранах со слабой и умеренной экссудацией. Также они имеют высокую пластичность, поэтому хорошо моделируются на ранах со сложным рельефом [48].

Гидрогелевые повязки не вступают в реакцию с биологическими тканями, проницаемы для метаболитов и не вызывают раздражения [206]. Они подходят для очищения сухих, рыхлых или некротических ран путем регидратации омертвевших тканей и усиления аутолитической обработки. Гидрогели также способствуют влажному заживлению, не прилипают и охлаждают поверхность раны, что может привести к заметному уменьшению боли, и, следовательно, хорошо переносятся

пациентами [200]. Повязки не оставляют следов, податливы и улучшают реэпителизацию ран [57].

Основное предназначение гидрогелей — гидратировать раневую поверхность, стимулируя тем самым аутолиз некротических тканей в первой фазе и защищая растущие грануляции и эпителий от высыхания во второй и третьей фазе раневого процесса [7; 176].

Хитозан — природный биополимер, полученный из хитина путем деацетилирования и представляющий собой положительно заряженный полисахарид, который состоит из остатков D-глюкозаминовых и N-ацетил-D-глюкозаминовых звеньев, соединенных β -1,4-гликозидными связями [24; 43]. Обладает такими важными свойствами, как высокая биосовместимость, биоразлагаемость, антибактериальная активность, хорошая адсорбционность и адгезивность [24; 80], что делает хитозан подходящим кандидатом для изготовления перевязочных материалов и тканевой инженерии [44; 188].

Повышенный интерес к хитозану как основе для производства раневых покрытий основан на его способности изменять свои физико-химические свойства в зависимости от изменения молекулярной массы и трехмерной структуры, его инертности и полной биodeградации. Кроме того, хитозан является хорошим депо-носителем для введения в него лекарственных средств [80]. Примечательно, что наиболее популярной основой для создания отечественных раневых покрытий являются именно гели белков и полисахаридов — коллагена, хитозана и их сочетаний [44].

Раневые покрытия успешно применяются в общей хирургии [65], челюстно-лицевой хирургии [59], стоматологии [73], комбустиологии [61], амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи [32].

Сведения об использовании современных раневых покрытий в оториноларингологии крайне малочисленны. Раневые покрытия на основе коллаген-хитозанового комплекса, содержащие антисептический препарат «Фурагин калия» и местный анестетик анилокаин (препарат «Коллахит-ФА») с успехом применялись при тимпанопластике. Препарат укладывали на край

неотимпанального лоскута с переходом на стенки слухового прохода [29], что позволило ускорить процесс приживания аутотрансплантата барабанной перепонки.

Изучалось применение геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, входящей в состав гидроколлоидных раневых покрытий, с целью профилактики перфорации неотимпанальной мембраны, а также подавления спаечных процессов [90]. Биоматериалы на основе гиалуроновой кислоты в изолированном виде и в сочетании с карбоксиметилцеллюлозой используются как материалы для тампонады среднего уха при отохирургических операциях [82]. Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы входит в состав многих альгинатных, гидрогелевых и гидроколлоидных покрытий. При нанесении ее на височную мышцу, освобождённую от фасции, был достигнут антиадгезивный и противовоспалительный эффект в раннем послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся тимпанопластике с санацией среднего уха по открытому типу [91].

Для стабилизации неотимпанальной мембраны при мирингопластике и предупреждения вторичного инфицирования применяется биологическое раневое покрытие «Биокол-1», состоящее из смеси гидрофобных и гидрофильных полимеров. Его использование исключает необходимость традиционной тампонады наружного слухового прохода, что позволяет контролировать процесс приживания трансплантата с первых дней послеоперационного периода [28]. Пластика острых посттравматических дефектов барабанной перепонки успешно выполнялась с изолированным использованием такого покрытия [58].

Контроль послеоперационного воспаления на ранних сроках после эндоназальных вмешательств возможно осуществить, применяя гидрогелевое раневое покрытие, содержащее антагонист рецептора интерлейкина-1 (препарат «Хитоксин-гель») [87]. Ингибируя воспаление, оно способствует снижению содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в назальной слизи.

Гель, содержащий хитозан и декстран, дает преимущества в послеоперационном уходе за открытыми ранами полости носа после

эндоскопической полисинусотомии: оказывает быстрое гемостатическое действие сразу после операции и предотвращает образование спаек, устраняя два наиболее частых осложнения операций на пазухах [127; 199]. Добавление к гелю будесонида для местного применения улучшает долгосрочную проходимость устья пазухи и предотвращает его стеноз, причем было четко продемонстрировано, что этот эффект обусловлен не только самим стероидом, но и их синергидным действием [128].

Каждая стадия заживления раны имеет специфические клинические и гистологические особенности, что делает недостаточно обоснованным применение одного и того же покрытия на протяжении всего раневого процесса. Тем более, что существуют раневые покрытия, специально разработанные для оптимального воздействия на разные стадии заживления ран [34; 200].

С учетом сказанного является актуальным изучение дифференцированного применения различных раневых покрытий в зависимости от стадии течения раневого процесса, в частности, в области височной кости после открытого типа санации среднего уха, а проведенный анализ литературных источников, описывающих особенности послеоперационного лечения пациентов, перенесших данное вмешательство, свидетельствует о целесообразности дальнейшего совершенствования методов стимуляции процессов регенерации трепанационной полости.

Следует отметить, что раневая поверхность в области среднего уха находится под влиянием ряда неблагоприятных факторов. Она контактирует с внешней средой, что может способствовать ее инфицированию. Соотношение площади и формы раневой поверхности с диаметром наружного отверстия слухового прохода является неблагоприятным для процесса самоочищения, а также использования стандартных перевязочных материалов. При работе бормашиной неизбежно образуются участки костной поверхности с термическим повреждением, что снижает скорость реваскуляризации формирующейся соединительной ткани. Даже при качественно выполненной операции в значительном числе случаев течение раневого процесса уже в раннем периоде отклоняется от нормальной смены фаз

заживления, формируется хроническая вялотекущая рана. При отоскопии мы видим «мозаику» из участков оголенной кости, эпидермиса и нездоровой грануляционной ткани с тем или иным количеством слизисто-гнойного отделяемого.

Можно полагать, что для предупреждения формирования болезни трепанационной полости важно с самого начала предотвратить нарушения в нормальной физиологической смене фаз раневого процесса и их продолжительности.

Одним из возможных направлений нормализации заживления послеоперационной полости в среднем ухе может быть использование современных раневых покрытий, доказавших свою эффективность при лечении ран различного происхождения. Однако во всех найденных нами работах использовано лишь одно, наиболее оптимальное по мнению авторов, раневое покрытие. В то же время известно, что раневой процесс имеет определенные фазы. Каждая из них характеризуется специфическими клиническими и гистологическими особенностями, что делает недостаточно обоснованным применение одного и того же покрытия на протяжении всего раневого процесса.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеются раневые покрытия, разработанные для оптимизации течения различных фаз раневого процесса. В этой связи целесообразно дифференцированное применение в послеоперационном периоде раневых покрытий, обладающих определенными свойствами, наиболее подходящими на разных стадиях заживления [105; 182]. В фазу гемостаза и воспаления предпочтительно применять альгинатные раневые покрытия, в фазу пролиферации – гидрогели, а в фазу эпителизации – покрытия, содержащие хитозан [61].

Учитывая вышеизложенное, изучение эффективности дифференцированного применения раневых покрытий на ранних стадиях течения раневого процесса после открытого типа saniрующей операции на среднем ухе является актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научно-квалификационная работа состоит из двух разделов: экспериментальной, выполненной на 15 лабораторных животных (кролики), и клинической, выполненной на 115 пациентах, перенесших saniрующую операцию на среднем ухе по открытому типу.

Организация (дизайн) исследования

Схема дизайна экспериментальной части исследования представлена на рисунке 2.1. Схема дизайна клинической части исследования представлена на рисунке 2.2

Рисунок 2.1 Дизайн экспериментальной части исследования

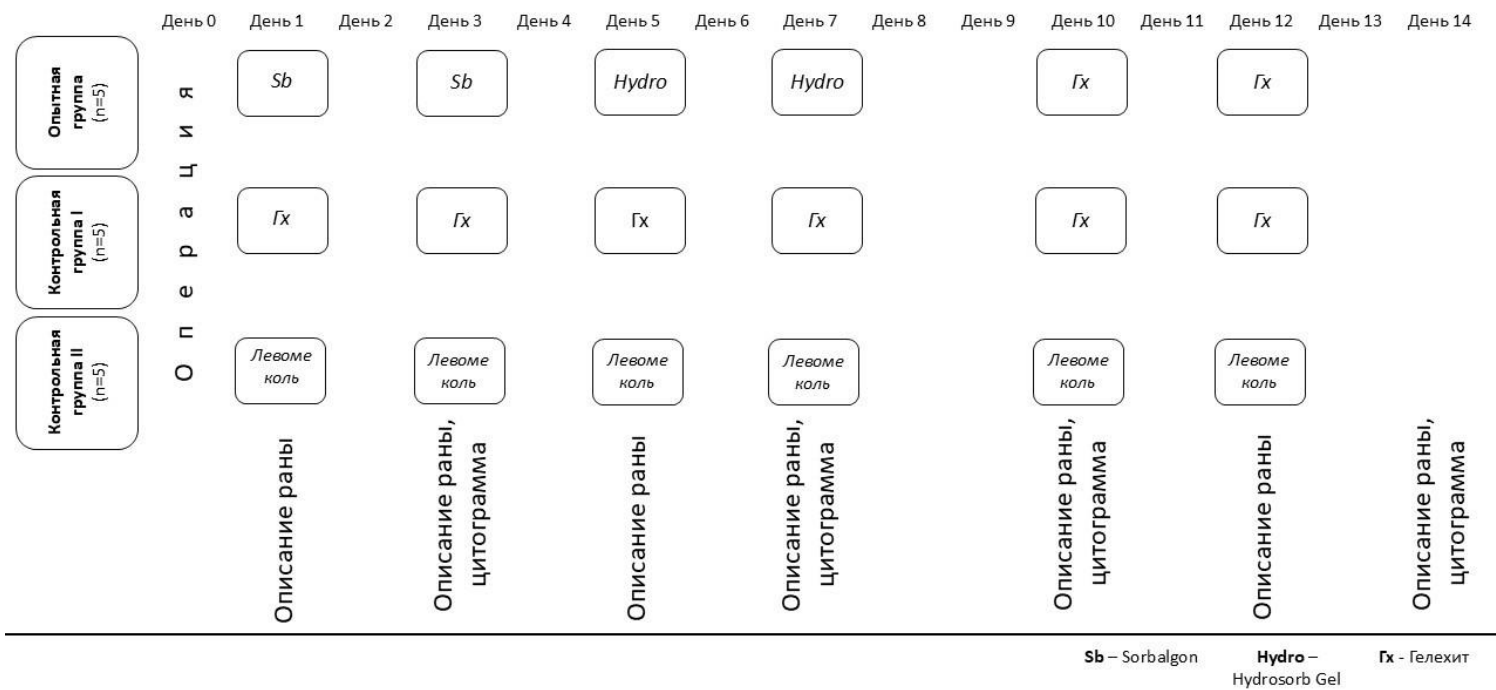
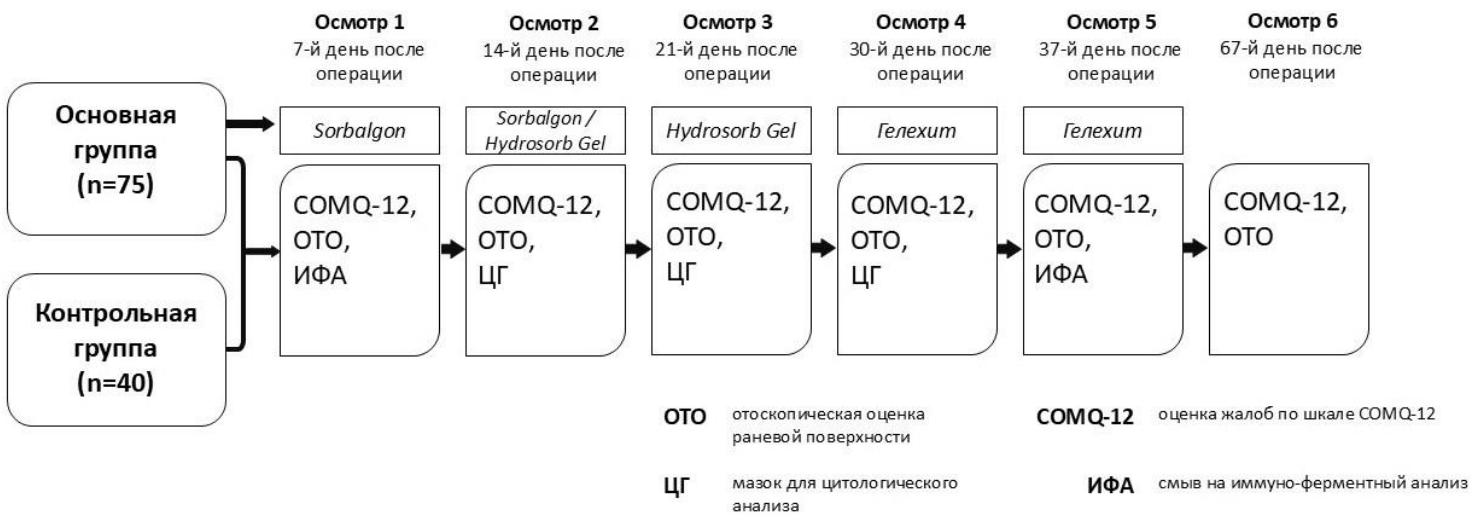


Рисунок 2.2 Дизайн клинической части исследования



2.1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Целью экспериментальной части исследования являлась проверка гипотезы большей эффективности дифференцированного применения раневых покрытий, соответствующих той или иной фазе течения раневого процесса, в сравнении с использованием одного покрытия на протяжении всего процесса заживления и стандартного лечения мазевыми повязками.

В качестве модели мы использовали открытую костную рану на черепе кролика. Кости мозгового черепа, к которым относится и височная кость, имеют ряд гистологических особенностей, отличающих их от костей других отделов скелета [20; 31; 162]. Этот факт, а также то, что раневая поверхность после открытого типа санации среднего уха регенерирует, оставаясь открытой во внешнюю среду, позволяет считать данную модель подходящей.

2.1.1. Характеристика лабораторных животных и условий проведения эксперимента

Контролируемое экспериментальное исследование проводили на 15 кроликах породы советская шиншилла возрастом 10 месяцев. Масса тела каждой особи в среднем равнялась 2,5 кг. Отклонения массы тела животных не превышали

10% от средней величины. Для проведения исследований были отобраны кролики без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений, прошедшие карантин в виварии учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

В течение всего периода исследования, включая послеоперационные периоды, животные находились под наблюдением в виварии учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по тех. регулированию и метрологии № 1700ст от 20 ноября 2014 г). Содержание животных и проведение эксперимента осуществлялось при соблюдении правил гуманного обращения с животными в соответствии с нормативными документами: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Экспериментальное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (заключение №104 от 22.10.2021).

Продолжительность исследования составила 15 суток с учетом дня операции. Животные из эксперимента не выводились.

Все особи были разделены на 3 группы. Распределение проводилось случайным образом. В опытную группу были включены 5 кроликов, которым в послеоперационном периоде осуществлялись перевязки современными раневыми покрытиями по описанной ниже методике. В качестве контроля использовали 2 группы по 5 лабораторных животных в каждой. В первой контрольной группе на протяжении всего эксперимента для перевязки раны использовалось одно раневое покрытие Гелехит (ООО «Наполи»). Вторая группа контроля состояла из кроликов, которым перевязки проводились с мазью, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин и хлорамфеникол.

2.1.2. Описание методики моделирования открытой костной раны и послеоперационного ухода за ней

В качестве модели использована открытая костная рана в височно-теменной области кролика. Кости мозгового черепа, к которым относится и височная кость, имеют ряд гистологических особенностей, отличающих их от костей других отделов скелета [19; 27; 153]. Помимо этого, раневая поверхность после открытого типа санации среднего уха регенерирует, оставаясь открытой во внешнюю среду.

Оперативное вмешательство выполняли в стерильных условиях под общим обезболиванием (золетил внутримышечно 0,05 мг/кг), с предварительной премедикацией (атропин 0,1 мг/кг, преднизолон 0,1 мг/кг, седамидин 0,1 мг/кг – все внутримышечно).

После стрижки затылочной и теменной областей животного от шерсти, на коже отмечался округлый участок диаметром 3 см, в пределах которого удалялись мягкие ткани вместе с надкостницей. Простыми узловыми швами по периметру сшивалась кожа с надкостницей (моноволоконным синтетическим нерассасывающимся стерильным хирургическим шовным материалом «Пролен» (Prolene) 3/0 на атравматичной игле). Бормашиной спиливался поверхностный кортикальный слой кости до появления костных трабекул и капиллярного кровотечения (рисунок 2.3). На полученную рану накладывалась стерильная салфетка, фиксируемая атравматичной повязкой с липкими краями (Cosmopor® E steril, Hartmann). В завершении животным надевались ветеринарные воротники для предупреждения снятия повязок и расчесывания раны (рисунок 2.4).

Рисунок 2.3 - Вид раны до наложения стерильной салфетки



Рисунок 2.4 – Вид животного после проведенного вмешательства и наложения повязки и защитного воротника



С целью профилактики развития инфекционного процесса все животные в первые 4 суток получали антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия (5% раствор энрофлоксацина, 0,1 мл на 1 кг внутримышечно, 1 раз в день).

Перевязки ран проводились по следующей схеме: на 1, 3, 5, 7, 10, 12 день после операции. После удаления остатков перевязочного материала, рана обрабатывалась раствором антисептика (Повидон-йод 10% - фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия).

Животным основной группы раневые покрытия выбирались, исходя из клинических проявлений раневого процесса [40]. Для воспалительной фазы характерно большое количество отделяемого, которое имеет слизистый или гнойный характер, инфильтрацию окружающих и подлежащих тканей, наличие на поверхности геморрагических сгустков, корок, инородных тел [3; 49]. Основными задачами лечения в этот период являются борьба с инфекцией, поддержание оптимальной влажности и газообмена, отведение раневой жидкости [19; 79]. В соответствии с рекомендациями к раневым покрытиям, на 1-й и 3-й день после операции, когда наблюдались явные признаки воспалительной фазы, использовали альгинатное раневое покрытие «Sorbalgon» (Hartmann). Альгинаты обеспечивают гемостатический эффект и связывают большое количество раневого экссудата [182], поддерживая влажную среду в раневом ложе.

На 5-й и 7-й день покрытие менялось на гидрогелевое «Hydrosorb Gel» (Hartmann), поскольку рана начинала переходить в пролиферативную фазу. Для этой фазы свойственно уменьшение объема раневого отделяемого и фибриновых наложений, постепенное очищение поверхности и появление грануляционной ткани [22; 77; 79]. Гидрогелевые покрытия в меньшей степени впитывают экссудат, однако способны очищать рану от нежизнеспособных масс и продуктов распада, а также поддерживать влажную среду, предотвращать местные инфекционные осложнения, стимулировать рост грануляций и защищать их от повреждений [57; 83].

На 10-й и 12-й дни при перевязках наиболее целесообразно было использовать раневое покрытие на основе хитозана, в качестве чего было выбрано

доступное на фармацевтическом рынке отечественное покрытие «Гелехит» (ООО «Наполи»). Применение хитозанового раневого покрытия считалось обоснованным в эти сроки лечения, поскольку оно в большей степени стимулирует пролиферативные явления в ране и способствует реструктуризации вновь образованной соединительной ткани [34; 84]. В эти сроки клинически определялась фаза эпителизации. Для нее свойственно отсутствие отделяемого в ране, сокращение размера раневого дефекта, замещение грануляций на эпителий [94; 197].

В первой контрольной группе на протяжении всего эксперимента для перевязки раны использовалось одно раневое покрытие Гелехит (ООО «Наполи»), выбор которого обоснован способностью оказывать многонаправленное воздействие на протяжении всего раневого процесса [23; 34]. Гемостатический механизм хитозана основан на его свойствах вызывать агрегацию эритроцитов, а также активировать тромбоциты и коагуляционные белки плазмы, приводя к образованию плотного кровяного сгустка [114]. После прекращения кровотечения хитозан образует антибактериальный слой в месте кровотечения, зачищая рану от бактериальной инфекции [202], предотвращая развитие гнойного воспаления и ускоряя регенерацию кожного покрова [14]. Кроме этого, раневые покрытия на основе хитозана являются одними из наиболее часто используемых для лечения различных ран, в том числе в оториноларингологии [41; 46; 48; 80]. Животным второй контрольной группы каждый раз накладывалась стерильная марлевая салфетка с мазью, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) и хлорамфеникол. Данный препарат был выбран по причине того, что лечение ран мазевыми повязками наиболее распространено в практической медицине [3; 49; 81].

Повязки кроликам обеих групп фиксировались стерильными салфетками с липкими краями (Cosmopor® E steril, Hartmann).

2.1.3. Методы исследования

Анализировались следующие визуальные показатели течения раневого процесса: количество и характер раневого отделяемого, наличие нежизнеспособных масс, площадь раневой поверхности (эпидермизация). Тип цитогаммы определялся путем взятия мазков-отпечатков с поверхности раны и изучения цитологического состава полученного материала [40].

При каждой перевязке проводилась визуальная оценка течения раневого процесса по разработанной нами схеме, основанной на стандартных моделях, применяемых в аналогичных исследованиях [22; 70; 160], где каждому оцениваемому пункту присваивался определенный балл [88; 126]. Учитывалась сумма баллов.

Система оценки представлена следующим образом. Количество отделяемого: 1 балл – обильное, заполняет весь объем раны, 2 – отделяемое покрывает тонким слоем дно раны (умеренное), 3 – содержится только на отдельных участках раневой поверхности (незначительное), 4 балла – отсутствует. Характер отделяемого: 1 балл – гнойный, 2 – геморрагический, 3 – слизистый, 4 – серозный или отделяемое отсутствует. Нежизнеспособные ткани: 1 балл – покрывают все стенки полости, 2 – имеются на отдельных участках около 1/3 поверхности, 3 – единичные остатки, 4 балла – отсутствуют. Эпидермизация: 1 балл – отсутствует, 2 – эпидермис покрывает до 1/3 поверхности раны, 3 – эпидермис покрывает до 1/2 поверхности раны, 4 – субтотальная эпидермизация, 5 – завершенная эпидермизация.

Определение площади раневой поверхности проводилось по методике Л.Н. Поповой [26]. На рану накладывали стерильный лист полиэтилена и хирургическим маркером обводили контуры раны. Полученный рисунок переносился на миллиметровую бумагу и подсчитывалась площадь фигуры [30; 81].

При перевязках на 3,7,10,14 дни после операции подготавливались мазки-отпечатки с поверхности ран. Цитологический анализ полученных мазков проводился по методу, предложенному Покровской и Макаровым [60; 81]. Метод

широко используется в хирургии и является простым, быстрым и информативным [15; 33; 38; 78]. Анализ заключается в соскобе с наиболее измененных частей раны и переносе материала на предметное стекло. После часового подсушивания на воздухе и фиксации на стекле смесью спирта и ацетона 1:1 он окрашивается по Романовскому-Гимзе. Изучение микропрепаратов проводили на световом микроскопе Olympus CX41 (Япония). Подсчитывалось от 100 до 300 клеток в различных местах препарата в зависимости от однородности клеточного состава. При микроскопической оценке мазков-отпечатков учитывался клеточный состав, сохранность клеток, содержание и расположение микрофлоры, вид фагоцитоза. Тип цитограммы определяется согласно классификации М. Ф. Камаева (1970) в модификации О.С. Сергель и З.Г. Гончаровой (1990) [40]. Согласно указанной классификации, выделяют следующие типы цитограмм, которые отражают стадийность раневого процесса: некротический тип (препарат состоит из детрита и остатков разрушенных нейтрофилов, микрофлора обильна и находится внеклеточно), дегенеративно-воспалительный (отражает слабые признаки воспалительной реакции), воспалительный, воспалительно-регенераторный, регенераторный.

Воспалительный тип цитограммы характеризуется выраженным преобладанием нейтрофилов в мазке, небольшим наличием макрофагов и других лейкоцитов. Микрофлора обнаруживается в умеренном количестве внутриклеточно в состоянии завершеного или незавершеного фагоцитоза [77; 126].

Первые три типа цитограммы свойственны 1 фазе раневого процесса – воспалению. Смена нейтрофилов на макрофаги и лимфоциты, появление в ране фибробластов, характеризует наступление 2-й фазы раневого процесса, которой будет соответствовать воспалительно-регенераторный тип цитограммы [30]. При нем микрофлора практически не встречается, а фагоцитоз носит завершённый характер. Проявлениями регенераторного типа цитограммы считаются присутствие в мазках эпителиоцитов, молодых клеток грануляционной ткани,

значительном снижении макрофагов и нейтрофилов, что соответствует 3-й фазе раневого процесса [15].

2.2. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Работа выполнена на базах оториноларингологического отделения ГБУЗ Краевая больница №3, ГБУЗ Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи г. Краснодар Министерства здравоохранения Краснодарского края, кафедры ЛОР болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в период с 2020 по 2024 гг.

2.2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включены результаты лечения 115 пациентов, оперированных по поводу хронического гнойного среднего отита. Из них 64 (55,7%) - мужчины и 51 (44,3%) - женщины в возрасте от 18 до 69 лет, средний возраст составил – $39 \pm 14,4$ года. Групповое распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.1 и рисунках 2.5 и 2.6. Все группы были сопоставимы по возрастному и половому составу, статистически значимых различий в соответствующих сравниваемых парах выявлено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений). Все пациенты были разделены на группы исследования и контроля методом рандомизации простым генератором случайных чисел.

Таблица 2.1 - Распределение пациентов в группах по полу и возрасту

Группа исследования	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Возраст $M \pm \sigma$, лет	p
Основная: Пациенты с раневыми покрытиями (n=75)	44 (58,6%)	31 (41,4%)	38,9±13,5	>0,05
Контрольная: Пациенты без раневых покрытий (n=40)	20 (50 %)	20 (50 %)	39,1±16,0	

25^й квартиль возраста распределения пациентов составил 29 лет, а 75^й – 47 лет, т.е. большинство пациентов принадлежит к возрастной категории от 29 до 47 лет, наиболее активной и трудоспособной части населения, что свидетельствует о высокой социальной значимости лечения больных хроническим гнойным средним отитом.

Рисунок 2.5 – Распределение пациентов в группах по возрасту

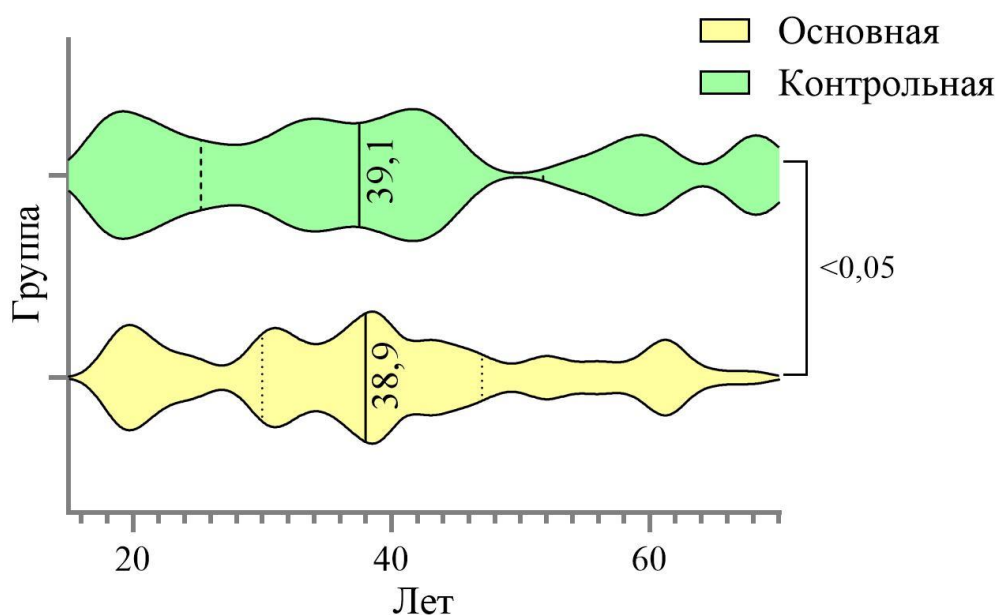
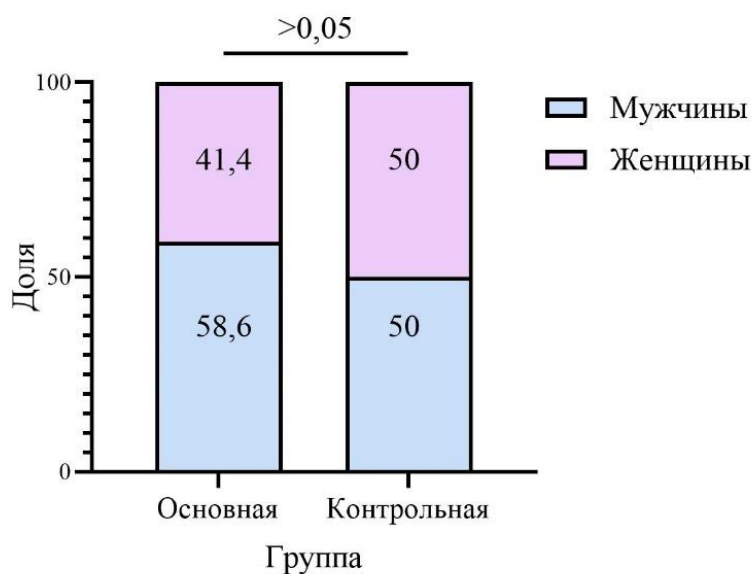


Рисунок 2.6 – Распределение пациентов в группах по полу



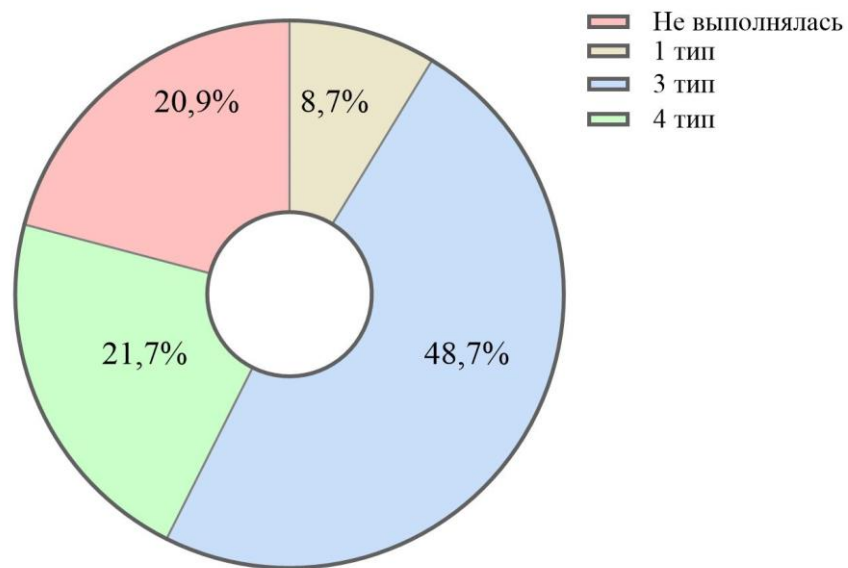
112 пациентов (97,4 %) имело эптитимпано-антральную форму ХГСО, а 3 (2,6 %) туботимпанальную форму. Холестеатома была обнаружена во время оперативного вмешательства у 107 (93 %) пациентов. Реоперация по поводу ХГСО была выполнена 32 (27,8 %) исследуемым. Структура и количество выполненных реконструктивных этапов операций представлены в таблице 2.2 и рисунке 2.7.

Пациенты включались в исследование на 7-й день после операции, когда из уха удалялись турунды.

Таблица 2.2 – Структура и количество реконструктивных этапов операции

Тип тимпаноластики	n (%)
Не выполнялась	24 (20,9)
1	10 (8,7)
3	56 (48,7)
4	25 (21,7)

Рисунок 2.7 – Структура и количество реконструктивных этапов операции (тимпаноластика)



2.2.2. Критерии включения больных в исследование

1. Ранний послеоперационный период после санирующей операции на среднем ухе открытого типа;
2. Возраст от 18 до 70 лет;
3. Отсутствие сопутствующих хронических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации;
4. Отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения;
5. Подписанное информированное добровольное согласие на исследование.

2.2.3. Критерии исключения больных в исследовании

1. Возраст младше 18 и старше 70 лет;
2. Наличие анемии любой этиологии, сахарного диабета, болезней соединительной ткани и другой системной патологии, оказывающей негативные эффекты на регенеративные процессы в организме;
3. ВИЧ-инфекция на любой стадии и фазе, гепатит В или С;

4. Подтвержденная непереносимость и нежелательные реакции на компоненты, входящих в состав раневых покрытий.

Повторная операция на среднем ухе не являлась исключаяющим критерием в исследовании

2.2.4. Распределение пациентов по группам

Разделение пациентов на группы производилось по следующему принципу: в контрольной группе, куда вошли 40 исследуемых, был использован стандартный метод лечения, заключающийся в ежедневном применении на протяжении двух недель со дня удаления турунд из уха капель, содержащих ципрофлоксацин 0,3% + дексаметазон 0,1%. В послеоперационном периоде оценивали состояние трепанационной полости, промывали ее теплым физиологическим раствором. В случае плохой переносимости капель (зуд в ухе, увеличение количества отделяемого) назначали капли, содержащие другой противомикробный препарат.

Основную группу составили 75 пациентов, для лечения которых в послеоперационном периоде дополнительно применялись современные раневые покрытия по описанной ниже методике. Включение исследуемых в каждую группу проводилось случайным способом.

Началом исследования (осмотр 1) считался 7-й день после операции, когда из уха удалялись турунды. Дальнейшее наблюдение проходило по следующему графику:

- Осмотр 2 – на 14-й день после операции;
- Осмотр 3 – на 21-й день после операции;
- Осмотр 4 – на 30-й день после операции;
- Осмотр 5 – на 37-й день после операции;
- Осмотр 6 – на 67-й день после операции.

2.2.5. Методика хирургического вмешательства

В исследовании приняли участие пациенты с ХГСО, которым была выполнена санирующая операция открытого типа на среднем ухе в сочетании с

тимпанопластикой 1-4 типа или без нее. Мастоидопластика не выполнялась. В каждом случае операция проводилась одним опытным хирургом или под его контролем для исключения влияния на исход вмешательства индивидуальных особенностей хирургической техники.

Операция проводилась в условиях эндотрахеального наркоза. Выполнялся заушный разрез с отслойкой мягких тканей и обнажением сосцевидного отростка. Отсепаровывалась кожа задневерхней стенки наружного слухового прохода кпереди до фиброзного кольца. Бормашиной вскрывался антрум, ячейки сосцевидного отростка, расширялся адитус. Задняя стенка костной части слухового прохода удалялась. Под операционным микроскопом проводилась ревизия мезотимпанума, цепи слуховых косточек. Удалялись патологически измененные ткани. Тимпаноластика 1-4 типа выполнялась аутологичной фасцией височной мышцы. Далее проводилась Т-образная пластика слухового прохода. На завершающем этапе полость тампонировалась марлевыми турундами с антибактериальной мазью, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин и хлорамфеникол. Заушный разрез послойно ушивался.

На 7-й день после операции турунды удалялись из уха. В этот же день пациент включался в исследование. Швы снимались на следующий день, и пациент выписывался из стационара.

2.2.6. Методика применения раневых покрытий в послеоперационном периоде

Началом исследования являлся 7-й день после операции, когда удалялась ушная турунда. После проведения отоэндоскопии на стенки полости помещалось альгинатное раневое покрытие «Sorbalgon» (Hartmann). Из покрытия в виде листов кальция-альгината с изначальным размером 5x5 см вырезалась часть необходимого размера (в среднем 1,5x1,5 см). Волокна покрытия в скором времени впитывались раневым отделяемым, принимали форму стенок полости.

При следующем осмотре (14-й день после операции) удалялись остатки предыдущего раневого покрытия. Если объем раневого экссудата был

выраженный, то повторно на раневую поверхность помещалось альгинатное покрытие «Sorbalgon». В случае малого количества экссудата в ране и преимущественным накоплением нежизнеспособных масс использовалось гидрогелевое раневое покрытие «Hydrosorb Gel» (Hartmann). Из заводской упаковки в виде шприц-тюбика объемом 15 мл в стерильный шприц 5 мл переносилось 2 мл геля. На кончик шприца надевалась стерильная гибкая трубка периферического венозного катетера размером 18G, и весь объем раневого покрытия наносился на стенки полости под контролем зрения. Гидрогель по своим свойствам является вязким и хорошо адгезируемым покрытием. При осмотре 3 (на 21-й день после операции) остатки покрытия удаляли и на раневую поверхность наносили вновь 1-2 мл гидрогеля.

При осмотре 4 (на 30-й день) остатки гидрогеля удаляли путем промывания полости без напора стерильным теплым раствором 0,9% натрия хлорида. Если раневой процесс переходил в стадию эпителизации, то на рану помещалось покрытие на основе хитозана. В работе использовался препарат «Гелехит» (ООО «Наполи»), который представляет из себя вязкий гель в шприце объемом 2 мл. На кончик шприца надевалась стерильная гибкая трубка периферического венозного катетера размером 18G, и весь объем раневого покрытия наносился на стенки полости под контролем зрения.

При пятом осмотре (на 37-й день после операции) раневое покрытие на основе хитозана, как правило, полностью отсутствовало из-за его естественной биodeградации, которое, в целом, свойственно многим раневым покрытиям [22]. В случае неполной эпидермизации раневой поверхности повторно наносился «Гелехит». Если полость была полностью эпидермизирована, то раневое покрытие не использовалось.

Лечение пациентов обеих групп продолжалось до полноценной эпидермизации раневой поверхности.

2.2.7. Методы исследования

Всем пациентам в рамках начального обследования был выполнен пропедевтический физикальный осмотр, а также стандартное обследование ЛОР-органов, включающее пальпацию наружного носа и стенок пазух носа, околоушной области, наружного уха, шеи и зон регионарного лимфооттока. После этого выполняли осмотр преддверия носа, переднюю риноскопию, осмотр полости рта, глотки, непрямую ларингоскопию. Далее проводили осмотр ушной раковины, заушной области и наружного слухового прохода, а также отоскопию и проверку слуха шепотной речью.

2.2.7.1. Клиническое обследование

Субъективная оценка проводилась с использованием опросников и шкал, которые заполнялись пациентом на основании его ощущений. Для определения качества жизни больного с ХГСО в мировой практике длительное время использовались три опросника: CES, COMOT-15 и COM-5 [172]. Позже все они были переработаны и объединены в один – COMQ-12 (the Chronic Otitis Media Questionnaire-12) [171], который на русский язык можно перевести как «опросник-12 по хроническому среднему отиту» (COMQ-12). Актуальность данного опросника заключается в том, что пациент сам предъявляет свои жалобы в порядке приоритета, начиная с тех, которые больше всего влияют на снижение качества его жизни. COMQ-12 был переведен профессиональными лингвистами на русский язык и валидизирован для использования в нашей стране для популяции пациентов, страдающих различными формами хронического среднего отита, как до оперативного лечения, так и после него [37].

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием переведенного на русский язык варианта опросника COMQ-12 [37; 171], который заполнялся при каждом осмотре. Пример опросника представлен в приложении.

2.2.7.2. Инструментальные методы

Пациентам при каждом осмотре проводилась отоэндоскопия жестким торцевым и 30-градусным эндоскопом Karl Storz с длиной рабочей части оптической трубки 110 мм и диаметром дистального конца 2,7 мм. Визуальная оценка раневого процесса проводилась по разработанной нами системе, основанной на стандартных моделях, применяемых в аналогичных исследованиях, где каждому оцениваемому пункту присваивался определенный балл [22; 88; 126]. Учитывалась сумма баллов. Определялись и анализировались количество и характер раневого отделяемого, наличие нежизнеспособных масс, гранулирование и эпидермизация поверхности раны.

Система отоэндоскопической оценки состояния раневой поверхности трепанационной полости представлена следующим образом. Количество отделяемого: 1 балл – обильное, заполняет значительную часть объема (1/3 и более) полости, 2 – отделяемое покрывает тонким слоем все стенки полости (умеренное), 3 – содержится только на отдельных участках трепанационной полости (незначительное), 4 балла – отсутствует. Характер отделяемого: 1 – гнойный, 2 – геморрагический, 3 – слизистый, 4 балла – серозный или отделяемое отсутствует. Нежизнеспособные массы: 1 балл - покрывают все стенки полости, 2 - имеются на отдельных участках около 1/3 поверхности, 3 – единичные остатки, 4 балла - отсутствуют. Грануляции: 1 балл – отсутствуют, 2 – единичные, 3 – занимают большую часть раневой поверхности, 4 – покрывают всю площадь раны. Эпидермизация: 1 балл – отсутствует, 2 – эпидермис покрывает до 1/3 поверхности раны, 3 - эпидермис покрывает до 1/2 поверхности раны, 4 – субтотальная эпидермизация, 5 баллов – завершенная эпидермизация.

2.2.7.3. Лабораторные методы исследования

На 14-й день после оперативного вмешательства турунды удалялись из трепанационной полости. На следующий день из полости осуществлялся забор смыва при помощи 1,0 мл стерильного раствора 0,9% хлорида натрия. Полученный материал помещался в пробирки Эппендорфа (1,5 мл), сразу подвергался заморозке

при температуре -20°C . В дальнейшем в смывах определялись концентрации цитокинов иммунной системы: ФНО- α , ИЛ-8 и ИЛ-17 с использованием «Тест-системы иммуноферментной для количественного определения фактора некроза опухоли альфа», «Тест-системы иммуноферментной для количественного определения интерлейкина-8 человека», «Тест-системы иммуноферментной для количественного определения интерлейкина-17 человека» (ООО «Цитокин», Россия). ИФА проводился на иммуноферментном анализаторе StatFax 4200 (Awareness technology, США).

Первые антитела, разведенные посадочным буфером 1:500; в количестве 50 мкл были иммобилизованы на внутренних поверхностях ячеек гибких планшет для иммуноферментного анализа. Иммобилизация первых антител проводилась в течение часа при 37°C при непрерывном встряхивании. После иммобилизации антител раствор из ячеек удалялся, ячейки дважды промывались 100 мкл промывочного раствора. В каждую лунку вносили по 100 мкл блокирующего раствора. Планшета инкубировалась при комнатной температуре и непрерывном встряхивании в течение 1 часа. Затем она отмывалась в том же режиме.

В первые два горизонтальных ряда ячеек микропланшеты вносили по 50-мкл стандартов: A1B1-0 пг/мл ИЛ-8, A2B2- 35 пг/мл, A3B3-75 пг/мл, A4B4-150 пг/мл, A5B5-300 пг/мл, A6B6-600 пг/мл, A7B7-1,2 нг/мл, A8B8-2,5 нг/мл, A9B9-5 нг/мл ИЛ-8. В остальные ячейки вносили, по 50/мкл образцов. Планшету инкубировали в течение часа при постоянном встряхивании или 18-часов при $+4^{\circ}\text{C}$ в холодильнике. После инкубации раствор удалялся из ячеек с помощью пипетки и вакуумного насоса, а ячейки дважды промывались 100 мкл промывочного раствора. Остатки промывочного раствора удалялись с помощью пипетки и вакуумного насоса.

Вторые антитела к ИЛ-8 в разведении 1:500 вносили по 50 мкл и инкубировали образцы с ними в течение 1 часа при непрерывном встряхивании при 18°C . Удаление раствора из ячеек и их промывание осуществлялось указанным методом.

Третьи антитела разводили 1:500 и вносили по 50 мкл в лунку. Планшету инкубировали при комнатной температуре и непрерывном встряхивании в течение 1 часа. После этого проводили этапы отмывки и окраски. Количественную оценку результатов проводили, сравнивая результаты с кривой зависимости оптической плотности раствора от концентрации стандартного антигена.

Последующие смывы брались на 37-й день после операции.

При контрольных осмотрах на 14, 21, 30 день после операции делались мазки-отпечатки с поверхности ран [81]. После подсушивания материал фиксировали в спирте, затем окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Изучение микропрепаратов проводили на световом микроскопе Olympus CX41 (Япония). При микроскопической оценке мазков-отпечатков учитывался клеточный состав, сохранность клеток, содержание и расположение микрофлоры, вид фагоцитоза с последующим определением типа цитограммы, согласно классификации М. Ф. Камаева (1970) в модификации О. С. Сергель и З. Г. Гончаровой (1990) [40; 60].

2.3. Статистический анализ полученных данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере в операционной системе Windows 10 с помощью открытой статистической программы Jamovi версии 2.3.24, программ Excel (Microsoft Office 2016) и GraphPad Prism (GraphPad Software, Dotmatics) версии 10.2.3. Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после оценки распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Шапиро—Уилка. Дополнительно оценка распределения признака проводилась по показателям асимметрии и эксцесса. В случаях, когда выявленное распределение признаков отличалось от нормального, для дальнейшей работы с полученными данными использовали непараметрические методы.

Количественные показатели (возраст, оценки с использованием различных шкал и др.) были представлены в виде среднего арифметического значения и

стандартного отклонения, либо в виде Me (Q_{25} ; Q_{75}) или Me ; Q_{25} - Q_{75} , где Me – медиана; Q_{25} и Q_{75} – соответственно нижний и верхний квартили. Категориальные параметры (распределение пациентов по группам, полу и возрасту, типы и количество тимпанопластик, завершение эпидермизации, типы цитограмм и др.) были представлены в виде абсолютного числа наблюдений и доли от общей численности группы исследования в процентах.

Различия между количественными параметрами с нормальным распределением оценивали с помощью параметрического t критерия Стьюдента или t теста Уэлч если совокупности имели разную дисперсию. Различия между количественными параметрами с распределением отличным от нормального оценивали с помощью непараметрического U критерия Манна — Уитни. Критерием уровня статистической значимости принималось значение $p < 0,05$. При сравнении 3 групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в случаях параметрического анализа. Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения (при определении статистически значимых различий между группами) – с помощью критерия Двасс-Стил-Кричлоу-Флигнер (DSCF).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом бальной системы визуальной оценки течения раневого процесса при каждой перевязке и на последний день исследования описывалось состояние раны и фиксировалась сумма баллов, а также измерялась площадь поверхности раневого дефекта. На 1 и 3-й дни после операции (1 и 2 перевязка) внешняя картина ран в группах не различалась. Начиная с 5 дня (3 перевязка) и до конца исследования у животных основной группы происходило более быстрое заживление, характеризующееся ранним очищением раны от нежизнеспособных

тканей, малым объемом раневого отделяемого, ускоренной эпидермизацией. Среднее значение суммарной оценки внешнего состояния раны на 5-й день после операции в основной группе составило $10,1 \pm 1,78$ балла, в первой группе контроля $7,2 \pm 0,44$ и $6,6 \pm 0,55$ во второй группе контроля ($p=0,004$ для межгруппового сравнения, $p=0,024$ и $p=0,021$ при попарном сравнении основной и контрольных групп). В последний день наблюдения аналогичные результаты равнялись $15 \pm 0,7$, $10,6 \pm 1,34$ и $10,6 \pm 1,24$ балла ($p=0,007$ для межгруппового сравнения, $p=0,02$ при попарном сравнении основной и контрольных групп). Сравнительная характеристика суммарных значений визуальных показателей раневого процесса представлена в таблице 3.1.

Важной характеристикой течения раневого процесса является скорость закрытия раневого дефекта. Поэтому отдельно отмечалось и изучалось изменение площади раневой поверхности. Начиная с 3 перевязки (5 день после операции) наблюдались статистически значимые различия в размере раны (таблица 3.2 и рисунок 3.1). На этом этапе в основной группе площадь раны составляла $18,86 \pm 1,04$ см², в первой группе контроля $22,78 \pm 1,74$ см² и $22,68 \pm 2,15$ см² во второй контрольной группе. При статистическом анализе все группы различались между собой ($p=0,005$), что также было подтверждено апостериорным сравнением групп попарно (p между основной и первой контрольной группой составило 0,009, а между основной и второй контрольной группой 0,011). Две группы контроля не различались при их сравнении ($p=0,995$). На 14 день после операции у 4 (80%) кроликов основной группы раневой дефект полностью зажил, в то время как ни у одного животного контрольных групп даже к 14 дню после операции не было аналогичного результата ($p<0,05$).

На рисунке 3.2 продемонстрировано животное из основной группы на 7-й день послеоперационного наблюдения с нанесенным на рану покрытием «Hydrosorb Gel» и на 10-й день послеоперационного наблюдения с нанесенным на рану покрытием «Гелехит». Динамика вида послеоперационной раны в различные сроки наблюдения у животного основной и контрольных групп представлена на рисунке 3.3.

Таблица 3.1 - Сравнение значений суммарной оценки визуальных показателей течения раневого процесса у экспериментальных животных (баллы)

День после операции	Основная группа (n=5)		Контрольная 1 группа (n=5)		Контрольная 2 группа (n=5)		p
	M±SD	Me; Q ₂₅ - Q ₇₅	M±SD	Me; Q ₂₅ - Q ₇₅	M±SD	Me; Q ₂₅ - Q ₇₅	
1	7,8±0,84	8; 7-8	7,8±0,83	8; 7-8	8±0,70	8; 8-8	0,869
3	8,8±1,5	9; 8-9	7,8±1,1	7; 7-9	8,1±0,71	8; 8-8	0,45
5	10±1,78	9; 9-12	7,2±0,44	7; 7-7	6,6±0,55	7; 6-7	0,004* p ₁₋₂ =0,024* p ₁₋₃ =0,021* p ₂₋₃ =0,214
7	11,2±2,17	10; 10-13	8,6±1,67	9; 7-9	7±1,22	7; 6-7	0,015* p ₁₋₂ =0,167* p ₁₋₃ =0,03* p ₂₋₃ =0,228
10	12±1,87	11; 11-14	7,6±0,55	8; 7-8	8±1,41	8; 8-8	0,007* p ₁₋₂ =0,021* p ₁₋₃ =0,028* p ₂₋₃ =0,76
12	14,2±1,92	15; 14-15	9,4±0,55	9; 9-10	9,6±0,9	9; 9-10	0,008* p ₁₋₂ =0,021* p ₁₋₃ =0,029* p ₂₋₃ =0,97
14	15±0,7	15; 14-15	10,6±1,34	10; 10-12	10,6±1,24	10; 10-12	0,007* p ₁₋₂ =0,02* p ₁₋₃ =0,02* p ₂₋₃ =0,9

* - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При исследовании материала, полученного методом мазков-отпечатков, учитывался клеточный состав, сохранность клеток, содержание и расположение микрофлоры, вид фагоцитоза. Оценка мазков отпечатков показала, что на 3 и 7-й день наблюдения у животных основной группы была тенденция к воспалительному и воспалительно-регенераторному типу цитогаммы, в то время как в группах контроля преобладали дегенеративно-воспалительный и воспалительный типы. Статистически достоверных различий в указанные сроки не выявлено. Начиная с 10-го дня наблюдения отмечается статистически значимые различия в

исследуемых группах. У двух особей из основной группы в этот срок в мазке-отпечатке определяется воспалительно-регенераторный тип цитограммы, у трех – регенераторный тип. В тоже время у всех 5 животных первой контрольной группы отмечен воспалительный тип цитограммы ($p=0,003$ при общем групповом сравнении и $p=0,013$, $p=0,03$ при попарном апостериорном сравнении). На этот срок во второй контрольной группе 4 (80%) особи имели воспалительный тип цитограмм в мазках-отпечатках и в 1 (20%) случае был воспалительно-регенераторный тип ($p=0,03$ при попарном апостериорном сравнении). Полная эпидермизация раны наблюдалась у 4 (80%) кроликов основной группы к концу исследования, тогда как в группах контроля она не была достигнута. В таблице 3.3 и рисунке 3.4 представлена сравнительная характеристика типов цитограмм в исследуемых группах животных.

Таким образом, результаты эксперимента подтвердили гипотезу большей эффективности дифференцированного применения раневых покрытий с учетом стадии течения раневого процесса в сравнении с применением одного покрытия на протяжении всего периода заживления и лечения раны с помощью мазевых повязок.

Начиная с 5 дня лечения животные трех сравниваемых групп различались по таким исследуемым параметрам как объем и характер раневого отделяемого, содержанием нежизнеспособных масс, размером раневого дефекта. Цитологический анализ мазков-отпечатков позволяет различать группы с 10 суток наблюдения, когда у животных опытной группы становятся преобладающим воспалительно-регенераторный и регенераторный типы цитограммы. С 12 дня лечения у 3 (60%) лабораторных животных группы дифференцированного применения раневых покрытий наблюдался регенераторный тип цитограммы. К концу исследования в этой же группе у 4 животных (80%) было полное закрытие раневого дефекта, тогда как ни у одного кролика сравниваемых контрольных групп не было подобного результата.

Таблица 3.2 – Динамика изменения площади раны у экспериментальных животных

День после операции	Основная группа (n=5) M±SD, см ²	Контрольная 1 группа (n=5) M±SD, см ²	Контрольная 2 группа (n=5) M±SD, см ²	p
1	26,34±0,29	26,38±0,31	26,62±0,28	0,305
3	24,1±0,67	25,42±0,72	24,2±1,46	0,117
5	18,86±1,04	22,78±1,74	22,68±2,15	0,005* p ₁₋₂ =0,009* p ₁₋₃ =0,011* p ₂₋₃ =0,995
7	15,14±0,9	21,5±2,3	19,86±2,87	0,002* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ =0,013* p ₂₋₃ =0,484
10	9,28±1,72	17,84±1,57	18,38±3,85	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,942
12	2,12±2,98	15,64±1,54	17,38±3,95	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,64
14	0,72±1,61	13,08±1,76	16,74±3,71	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,099

* - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Рисунок 3.1 – Динамика изменения площади раны у экспериментальных животных

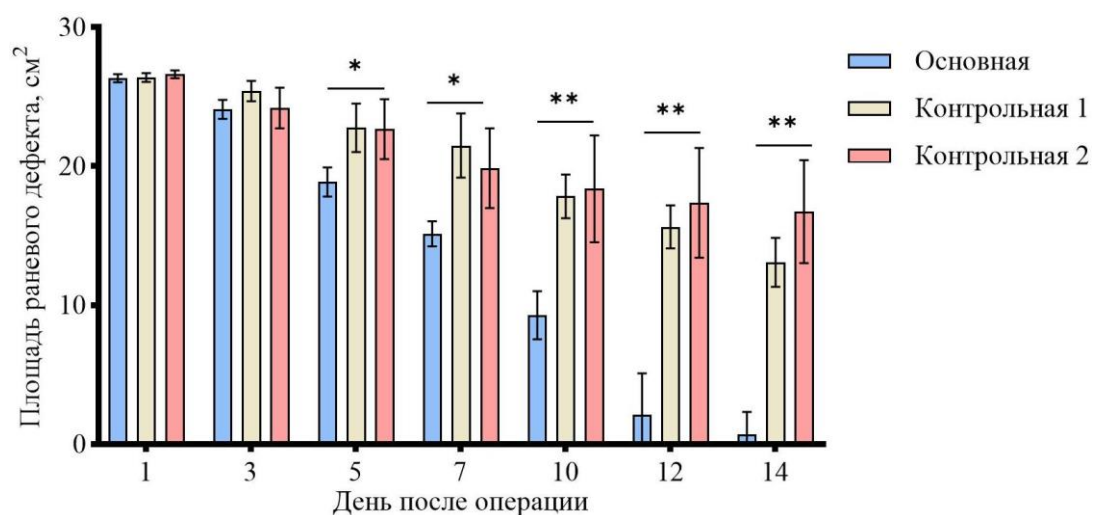


Рисунок 3.2 - Вид раны кролика опытной группы после нанесения покрытия Hydrosorb Gel (слева) и Гелехит (справа)

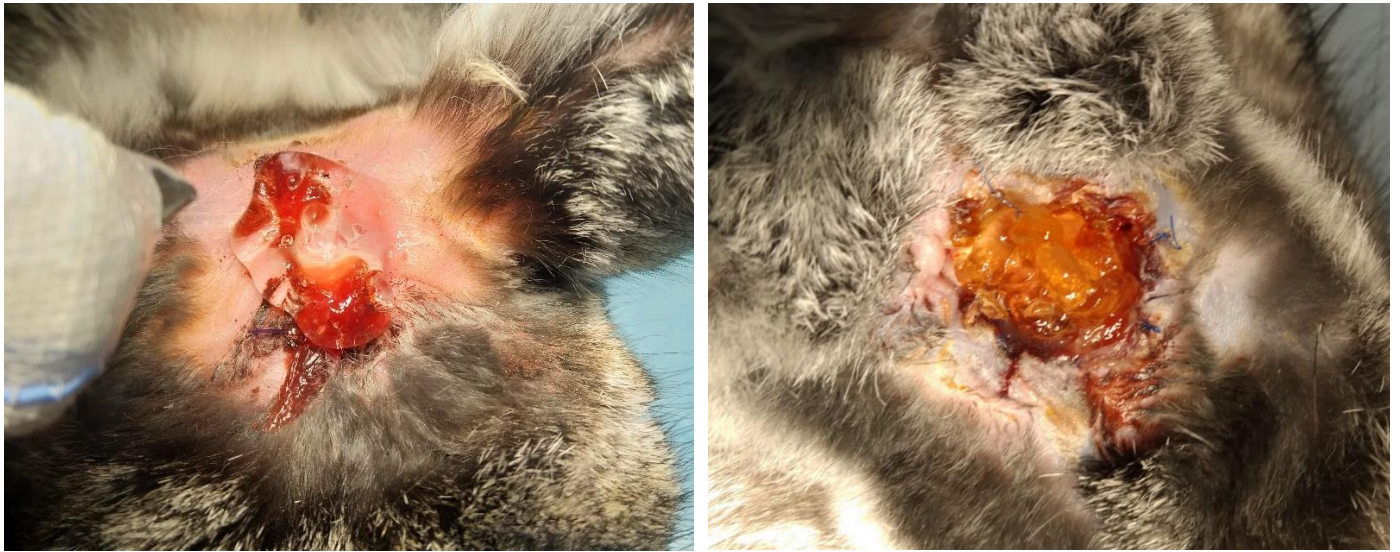


Рисунок 3.3 - Вид послеоперационной раны у животных трех групп на 5 (А), 7 (Б), 10 (В), 12 (Г), 14 (Д) сутки после операции. Верхний ряд – кролик из основной группы, средний – из первой контрольной группы, нижний – из второй контрольной



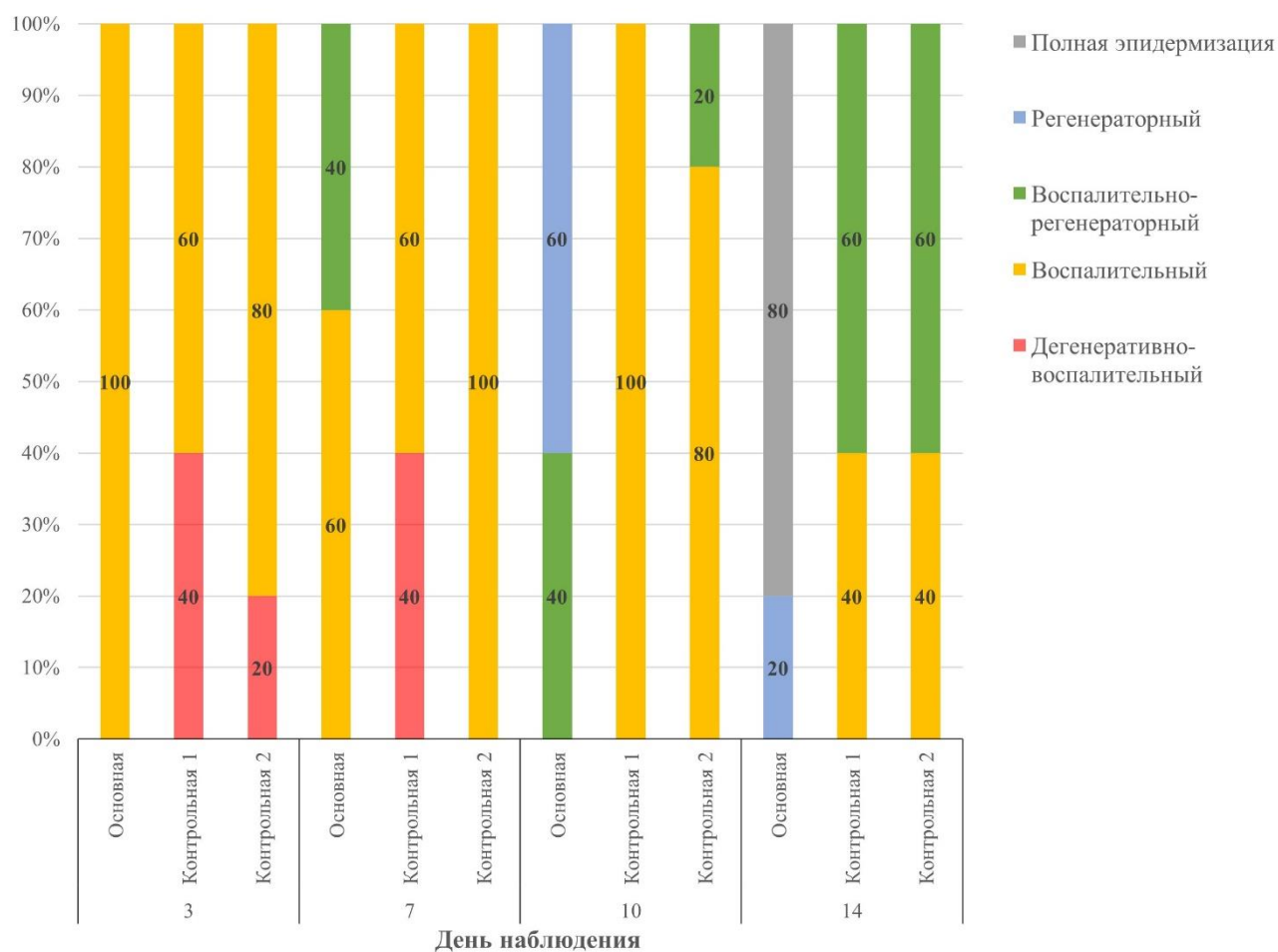
Таблица 3.3 - Сравнительная характеристика типов цитограммы в группах экспериментальных животных

День наблюдения	Группа	Тип цитограммы n (%)					р
		2 й	3 й	4 й	5 й	Полная эпидермизация	
3	Основная	-	5 (100)	-	-	-	0,311
	Контрольная 1	2 (40)	3 (60)	-	-	-	
	Контрольная 2	1 (20)	4 (80)	-	-	-	
7	Основная	-	3 (60)	2 (40)	-	-	0,061
	Контрольная 1	2 (40)	3 (60)	-	-	-	
	Контрольная 2	-	5 (100)	-	-	-	
10	Основная	-	-	2 (40)	3 (60)	-	0,003* p ₁₋₂ =0,013* p ₁₋₃ =0,03* p ₂₋₃ =0,57
	Контрольная 1	-	5 (100)	-	-	-	
	Контрольная 2	-	4 (80)	1 (20)	-	-	
14	Основная	-	-	-	1 (20)	4 (80)	0,006* p ₁₋₂ =0,017* p ₁₋₃ =0,017* p ₂₋₃ =1,0
	Контрольная 1	-	2 (40)	3 (60)	-	-	
	Контрольная 2	-	2 (40)	3 (60)	-	-	

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Где: тип цитограммы 2 й – дегенеративно-воспалительный, 3 й – воспалительный, 4 й – воспалительно-регенераторный, 5 й – регенераторный.

Рисунок 3.3 - Сравнительная характеристика типов цитогаммы в группах экспериментальных животных



ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Оценка качества жизни в послеоперационном периоде

Сбор жалоб проводился при каждом осмотре. Пациенты заполняли опросник COMQ-12. В двух группах сравнивали сумму баллов. Полученные результаты представлены в таблице 4.1 и рисунке 4.1. Значение параметра шкалы COMQ-12 в первый осмотр статистически не различались, составив 29 (24; 33) и 30,5 (24; 33,3) балла соответственно. Через 7 дней, т.е. на второй осмотр, группы также не различались между собой по изучаемому признаку. В основной группе показатель составил 26 (22; 30) баллов, а в группе контроля - 27 (23;30).

Начиная с третьего осмотра (21 день после операции) отмечаются статистически значимые различия показателей: 22 (18; 25) в сравнении с 25 (22; 27,3) баллами, соответственно ($p < 0,001$).

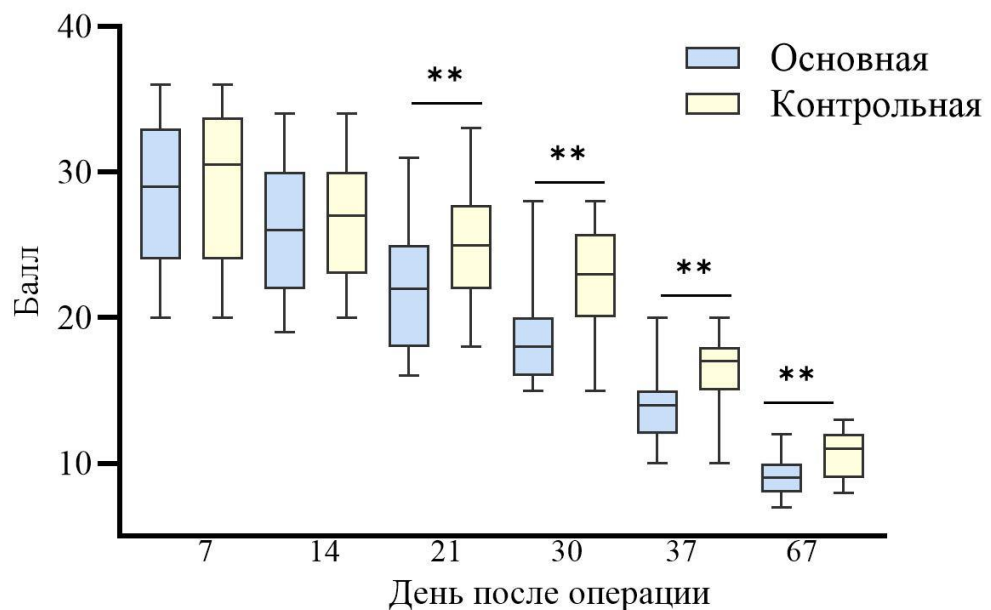
Последующие сравнения демонстрировали статистически значимые различия показателей. На последнем осмотре (67 день после операции) медиана балла составила в основной группе 9 (8; 10) балла, а в группе контроля 11 (9; 12) ($p < 0,001$).

Таблица 4.1 – Динамика жалоб пациентов основной и контрольной групп по результатам COMQ-12 (баллы)

День после операции	Основная группа Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Контрольная группа Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
7	29 (24; 33)	30,5 (24; 33,3)	0,773
14	26 (22; 30)	27 (23; 30)	0,633
21	22 (18; 25)	25 (22; 27,3)	<0,001*
30	18 (16; 20)	23 (20; 25,3)	<0,001*
37	14 (12; 15)	17 (15; 18)	<0,001*
67	9 (8; 10)	11 (9; 12)	<0,001*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 4.1 – Результат COMQ-12 во все дни наблюдения в исследуемых группах



Полученные результаты позволяют утверждать, что дифференцированное применение раневых покрытий с целью заживления трепанационной полости после открытого типа saniрующей операции на среднем ухе достоверно улучшает качество жизни пациентов на основании опросника COMQ-12, что проявляется в более раннем ослаблении таких симптомов как выделения из уха, неприятные ощущения в ухе, ушной шум.

4.2. Сравнительный анализ данных отоэндоскопии

При каждом осмотре выполнялась отоэндоскопия, включающая оценку состояния наружного слухового прохода, барабанной перепонки (или неотимпанальной мембраны), тимпанальной и мастоидальной частей трепанационной полости.

Визуальная оценка раневого процесса проводилась при каждом осмотре по описанной выше схеме, основанной на стандартных моделях, применяемых в аналогичных исследованиях, где каждому оцениваемому пункту присваивался определенный балл. Определялись и анализировались количество и характер раневого отделяемого, наличие нежизнеспособных масс, гранулирование и

эпидермизация поверхности раны. Итоговым показателем для сравнения групп была сумма баллов.

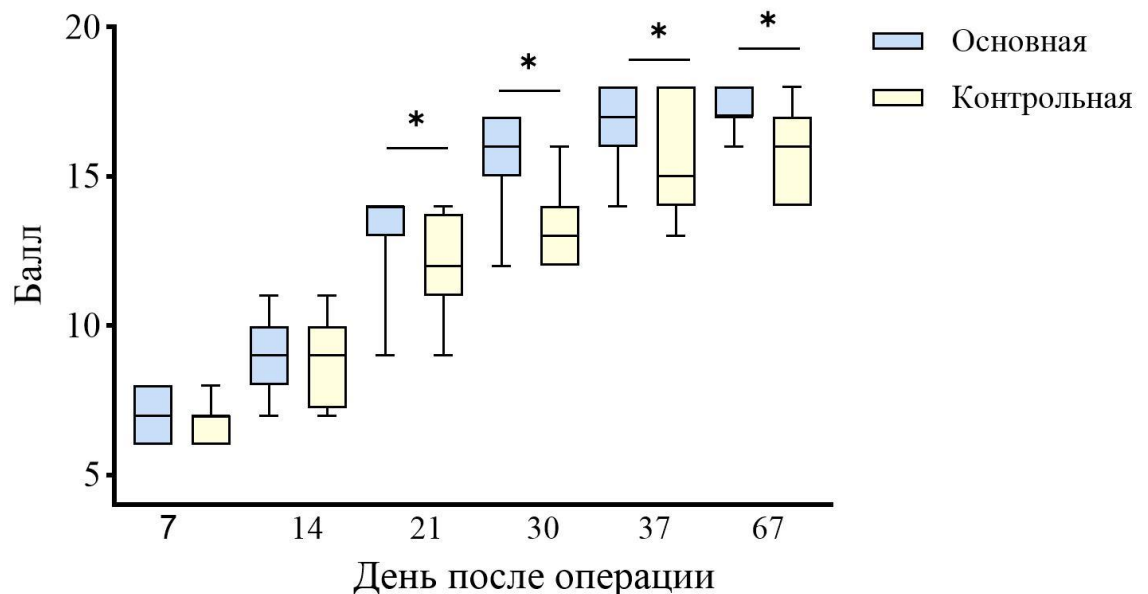
В основной группе медиана при первом осмотре составила 7 (6; 8) балла, в группе контроля 7(6;7), т.е. группы не различались между собой. Небольшие отличия появляются уже со второго осмотра (14 день после операции), когда в основной группе медиана составляет 9 (8; 10), а в группе контроля 9 (7,75; 10) балла ($p=0,010$). При последующих послеоперационных осмотрах сохраняются стойкие различия во внешних проявлениях раневого процесса. Полученные результаты представлены в таблице 4.2 и рисунке 4.2.

Таблица 4.2 - Результаты отоэндоскопической оценки состояния раневой поверхности трепанационной полости (баллы)

День после операции	Основная группа Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Контрольная группа Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
7	7 (6; 8)	7 (6; 7)	0,883
14	9 (8; 10)	9 (7,75; 10)	0,010*
21	14 (13; 14)	12 (11; 13,3)	<0,001*
30	16 (15; 17)	13 (12; 14)	<0,001*
37	17 (16; 18)	15 (14; 18)	<0,001*
67	17 (17; 18)	16 (14; 17)	<0,001*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 4.2 – Результаты отоэндоскопической оценки состояния раневой поверхности трепанационной полости (баллы)



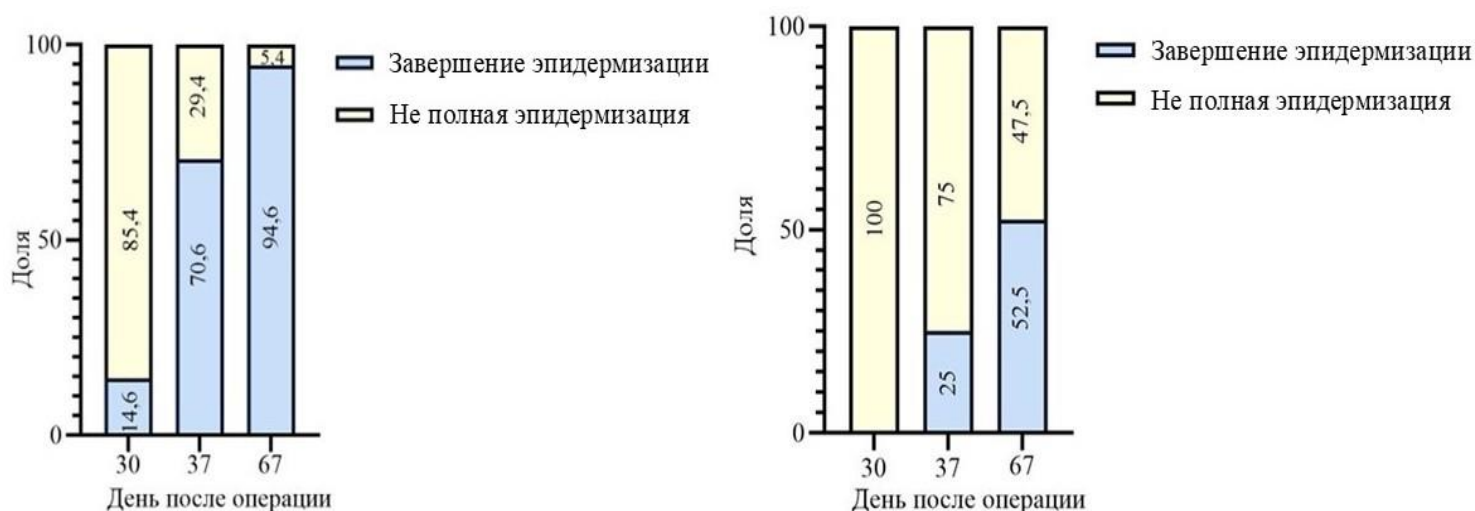
Завершенность эпидермизации была отмечена с 30 дня после операции у 11 (14,6%) пациентов основной группы (таблица 4.3). В это время в группе контроля полноценной эпидермизации не отмечалось ($p=0,011$). На 37-й день наблюдения эпидермизация была завершена у 53 (70,6%) пациентов основной группы, а в группе контроля - у 10 (25%) ($p < 0,001$). В окончании исследования соответствующие результаты были получены у 71 (94,6%) исследуемого основной группы и у 21 (52,5%) контрольной ($p < 0,001$). Графическое изображение полученных результатов отображено на рисунке 4.3.

Таблица 4.3 – Количество пациентов с завершенной эпидермизацией раневой поверхности в исследуемых группах

День после операции	Основная группа n (%)	Контрольная группа n (%)	p
30	11 (14,6)	0 (0)	0,011*
37	53 (70,6)	10 (25)	<0,001*
67	71 (94,6)	21 (52,5)	<0,001*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 4.3 – Соотношение структуры пациентов, имеющих полноценную эпидермизацию раневой поверхности в исследуемых группах (слева – основная группа, справа – контрольная)



Результаты описанной части исследования подтверждают гипотезу о стимулирующем влиянии раневых покрытий, применяемых в зависимости от фазы раневого процесса, на ход заживления трепанационной полости среднего уха. Рана у пациентов основной группы быстрее проходила фазы воспаления и

пролиферации, что приводило к более ранней эпидермизации трепанационной полости.

4.3. Цитологическая характеристика мазков-отпечатков

На 14, 21, 30 дни после операции с раневой поверхности брались мазки-отпечатки. При первом осмотре не проводилось взятие мазка, поскольку на поверхности раны в больших количествах присутствовали свежие геморрагические сгустки, которые могли бы повлиять на результат анализа. Полученные результаты отражены в таблице 4.4 и рисунке 4.4.

Таблица 4.4 – Цитологическая характеристика мазков-отпечатков из трепанационной полости после открытых типов saniрующих операций

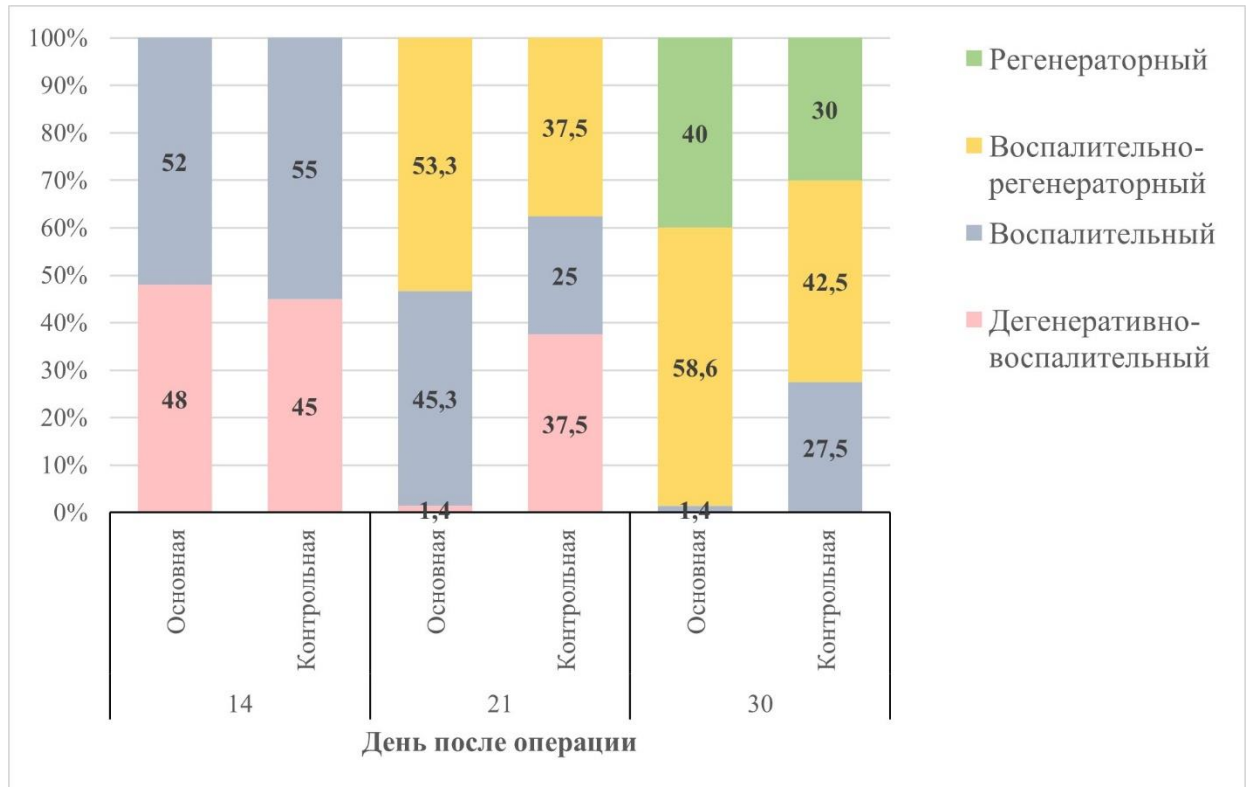
День после операции	Группа	Тип цитогаммы n (%)				p
		Дегенеративно-воспалительный	Воспалительный	Воспалительно-регенераторный	Регенераторный	
14	Основная	36 (48)	39 (52)	-	-	0,762
	Контрольная	18 (45)	22 (55)	-	-	
21	Основная	1 (1,4)	34 (45,3)	40 (53,3)	-	0,002*
	Контрольная	15 (37,5)	10 (25)	15 (37,5)	-	
30	Основная	-	1 (1,4)	44 (58,6)	30 (40)	0,012*
	Контрольная	-	11 (27,5)	17 (42,5)	12 (30)	

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

На протяжении всего исследования ни разу не был получен некротический тип цитогаммы. Анализ мазков-отпечатков, полученных во время второго осмотра (14-й день после операции), продемонстрировал, что группы не различались между собой ($p > 0,05$). Но начиная с 21 дня в основной группе преимущественно регистрируются воспалительные (45,3%) и воспалительно-регенераторные (53,3%) типы цитогаммы. В это же время в группе контроля практически с одинаковой частотой встречаются дегенеративно-воспалительный (37,5%), воспалительный (25%) и воспалительно-регенераторный типы (37,5%). На 30-й день после операции (осмотр 4) наблюдающиеся различия стали еще заметнее.

Так, 40% мазков-отпечатков в основной группе соответствовали регенераторному типу, 58,6% - воспалительно-регенераторному. В группе контроля в 30% случаев был регенераторный тип цитогаммы, и в 42,5% воспалительно-регенераторный ($p=0,012$).

Рисунок 4.4 – Цитологическая характеристика мазков-отпечатков из трепанационной полости после открытого типа санирующей операции



Полученные данные цитологического анализа соотносятся с клиническими проявлениями раневого процесса. Смена воспалительного типа цитогаммы на воспалительно-регенераторный была свойственна переходу воспалительной фазы раневого процесса на пролиферативную [81], а воспалительно-регенераторного типа цитогаммы на регенераторный – фазе эпителизации.

4.4. Результаты исследования цитокинового профиля

Смывы из трепанационной полости проводились на 7 и 37 дни после операции при помощи 1,0 мл стерильного раствора 0,9% хлорида натрия с последующим определением концентрации ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-17. Полученные результаты отображены в таблице 4.5 и рисунках 4.5 и 4.6.

Таблица 4.5 – Динамика цитокинового профиля в смывах из трепанационной полости

Цитокин	Дни после операции	Основная группа M±SD, пг/мл	Контрольная группа M±SD, пг/мл	p
ФНО-α	7	13,5±4,16	11,7±5,04	0,053
	37	8,08±4,14	9,65±5,30	0,109
ИЛ-8	7	1251±467	1272±423	0,815
	37	747±301	963±377	0,003*
ИЛ-17	7	22,3±4,83	21,6±5,1	0,450
	37	11,9±2,25	15,8±4,18	<0,001*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 4.5 – Содержание ИЛ-8 в смыве из трепанационной полости

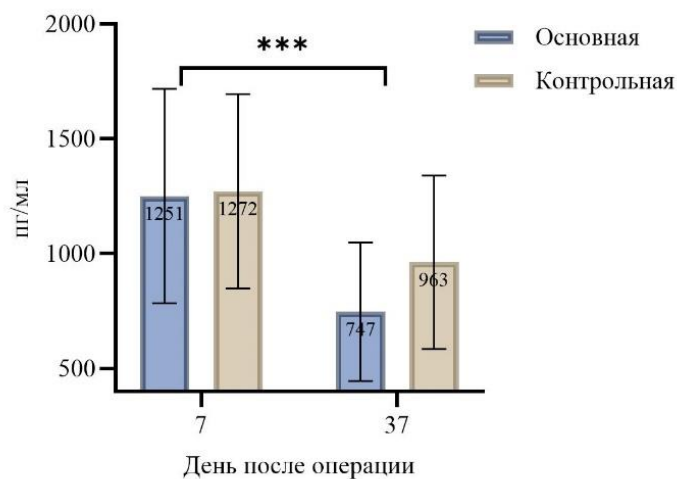
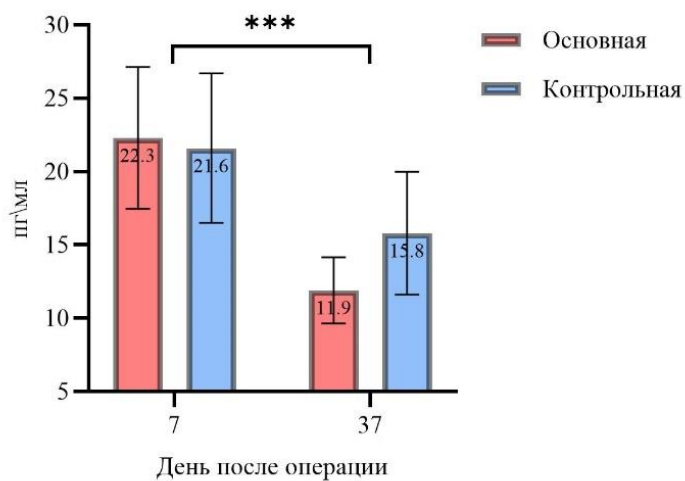


Рисунок 4.6 – Содержание ИЛ-17 в смыве из трепанационной полости



Из приведенной таблицы и графиков видно, что в начале исследования ни по одному из исследуемых цитокинов группы не различались. При контрольном взятии смыва для ИФА в 37-й день наблюдения группы также не различались по содержанию ФНО- α . Однако по другим двум цитокинам определялись статистически значимые различия ($p < 0,05$). Содержание ИЛ-8 в это время в основной группе составило 747 ± 301 пг/мл, а в группе контроля – 963 ± 377 пг/мл. Соответствующие показатели для ИЛ-17 были равны $11,9 \pm 2,25$ и $15,8 \pm 4,18$ пг/мл.

Таким образом, применение раневых покрытий позволило достичь выраженного противовоспалительного действия, что отразилось на содержании в смывах из трепанационной полости ИЛ-8 и ИЛ-17. Ускорение воспалительной фазы сокращает общее время заживления раны и предупреждает хронизацию раневого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема послеоперационного лечения пациентов, перенесших открытый тип saniрующего вмешательства на среднем ухе, является актуальной, поскольку нет единого метода, гарантирующего абсолютную эффективность. Даже при отсутствии технических погрешностей в выполнении хирургического вмешательства (узкий слуховой проход, высокий лицевой гребень, зияющая слуховая труба, недостаточное удаление кариозной кости и др.) успех не будет достигнут, если послеоперационная рана в среднем ухе не заживет должным образом.

Заживление ран трепанационных полостей среднего уха включает 4 фазы: гемостаз, воспаление, пролиферацию, эпителизацию. Особенность раневого процесса в этом случае обусловлена во многом анатомо-функциональной уникальностью наружного и среднего уха. Края и стенки раневой поверхности не соприкасаются, следовательно, заживление происходит по механизму вторичного натяжения. Сообщение с внешней средой через наружный слуховой проход поддерживает контаминацию поверхности раны. Оголенная во время операции кость будет эпителизоваться только после очищения ее от нежизнеспособных масс и покрытия грануляционной тканью. Сама грануляционная ткань в ряде случаев чрезмерно разрастается, что также мешает заживлению.

В случае незавершенности раневого процесса формируется хроническое воспаление в послеоперационной полости среднего уха, именуемое болезнью трепанационной полости. Оно будет проявляться рецидивирующей отореей, болью и дискомфортом в ухе, различными функциональными нарушениями, что значительно снижает качество жизни пациентов.

Применяющиеся в настоящее время методы послеоперационного лечения достаточно разнообразны, но ни один из них не дает идеальных результатов. В большинстве случаев лечение проводится без учета специфики течения отдельных

фаз раневого процесса, либо оно является оптимальным лишь для одной из таких фаз.

Раневые покрытия являются современными средствами лечения и ухода за ранами любой этиологии и локализации. Их применение основано на теории влажного заживления ран, согласно которой необходимо поддерживать оптимальную влажность и температуру в раневой среде, обеспечивать отток раневого экссудата, газообмен, защиту грануляций и эпителия, предотвращать бактериальное обсеменение. В настоящее время имеется большой ассортимент раневых покрытий, которые по строению и механизму действия классифицируются на пленчатые, гидроколлоидные, гидрофибры, альгинаты, коллагеновые, гидроцеллюлярные, гидрогелевые, атравматичные и сорбирующие. Каждая из групп обладает особыми характеристиками, что позволяет рационально подойти к выбору определенного вида перевязочного материала, основываясь на его положительных и отрицательных свойствах. При этом не существует универсального раневого покрытия, которое можно было бы использовать на протяжении всего заживления на ранах любой локализации.

Во многих областях хирургии накоплен значительный опыт по применению раневых покрытий. Они используются в стационарных условиях и в амбулаториях. Несмотря на это, имеется мало данных об их применении в оториноларингологии [90]. В основном, исследования были в ринологии, когда в завершении эндоскопической синус-хирургии помещали раневое покрытие с гемостатической целью, а также как депо-основу с нанесением на него лекарственного средства. Исследований, описывающих их использование в лечении послеоперационных ран среднего уха, проведено не было.

В то же время, каждая стадия заживления раны имеет специфические клинические и гистологические особенности [81], что делает недостаточно обоснованным применение одного и того же покрытия на протяжении всего раневого процесса. Тем более, что существуют раневые покрытия, специально разработанные для оптимального воздействия на определенные стадии заживления ран [34; 200].

Следует отметить, что раневая поверхность в области среднего уха находится под влиянием ряда неблагоприятных факторов. Она контактирует с внешней средой, что может способствовать ее инфицированию. Соотношение площади и формы раневой поверхности с диаметром наружного отверстия слухового прохода является неблагоприятным для использования стандартных перевязочных материалов и процесса самоочищения. При работе бормашиной неизбежно образуются участки костной поверхности с термическим повреждением, что снижает скорость реваскуляризации формирующейся соединительной ткани. Даже при качественно выполненной операции в значительном числе случаев течение раневого процесса уже в раннем периоде отклоняется от нормальной смены фаз заживления, формируется хроническая вялотекущая рана. При отоскопии мы видим «мозаику» из участков оголенной кости, эпидермиса и нездоровой грануляционной ткани с тем или иным количеством слизистого или слизисто-гнойного отделяемого.

Можно полагать, что для предупреждения формирования болезни трепанационной полости важно с самого начала предотвратить нарушения в нормальной физиологической смене фаз раневого процесса и их продолжительности.

Одним из возможных направлений нормализации заживления послеоперационной полости в среднем ухе может быть использование современных раневых покрытий, доказавших свою эффективность при лечении ран различного происхождения. Однако во всех найденных нами работах использовано лишь одно, наиболее оптимальное по мнению авторов, раневое покрытие. В то же время известно, что раневой процесс имеет определенные фазы. Каждая из них имеет специфические клинические и гистологические особенности, что делает недостаточно обоснованным применение одного и того же покрытия на протяжении всего раневого процесса.

С целью проверки гипотезы о большей эффективности дифференцированного применения раневых покрытий в сравнении с использованием в течение всего раневого процесса монопокрытия или традиционного лечения открытых ран с

помощью противомикробных и регенерирующих мазей нами проведено экспериментальное исследование на животных.

В качестве экспериментальной модели мы использовали открытую костную рану на черепе кролика. Кости мозгового черепа, к которым относится и височная кость, имеют ряд гистологических особенностей, отличающих их от костей других отделов скелета [20; 31; 162]. Этот факт, а также то, что раневая поверхность после открытого типа санации среднего уха регенерирует, оставаясь открытой во внешнюю среду, позволяет считать данную модель подходящей.

Оценка эффективности раневых покрытий выполнялась на открытой костной ране височной кости экспериментальных животных. 15 кроликов были разделены на три равные группы. После бритья и удаления мягких тканей в области затылочных бугров моделировалась костная рана путем удаления кортикального слоя бормашиной.

Животным основной группы в послеоперационном периоде на рану помещались раневые покрытия в соответствии с фазами раневого процесса. В фазе воспаления применялось альгинатное раневое покрытие «Sorbalgon» (Hartmann), в фазу пролиферации гидрогелевое покрытие «Hydrosorb Gel» (Hartmann), а при наступлении фазы эпителизации покрытие менялось на содержащий хитозан «Гелехит» (ООО «Наполи»).

Фазы раневого процесса определялись по внешнему виду раны с учетом характерных признаков для каждой из них [40].

В первой контрольной группе на протяжении всего эксперимента для перевязки раны использовалось одно раневое покрытие Гелехит (ООО «Наполи»). Животным второй контрольной группы накладывалась стерильная марлевая салфетка с мазью, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) и хлорамфеникол.

Наблюдение за животными в течение 14 дней показало, что раневые покрытия способствуют очищению раневой поверхности, ускоряют закрытие раны, что было подтверждено цитологически. С 12 дня лечения у 3 (60%) лабораторных животных группы дифференцированного применения раневых покрытий наблюдался

регенераторный тип цитограммы. К концу исследования в этой же группе у 4 животных (80%), было полное закрытие раневого дефекта, тогда как ни у одного кролика сравниваемых контрольных групп не было подобного результата.

В клинической части исследования в качестве альгинатного раневого покрытия использовался «Sorbalgon» (Hartmann). Покрытие представляет собой пластинку 5х5 см, мягкую и хорошо податливую. Вырезалась часть необходимого размера и помещалась на рану в начале исследования. Из-за сорбции геморрагического отделяемого покрытие моделировалось по форме полости и адгезировало к поверхности. Через неделю, как правило, большая часть покрытия подвергалась биodeградации. Остатки удалялись. Альгинатное покрытие обеспечивало полноценный гемостаз, поддерживало влажную среду в ране, очищало поверхность и защищало рану от инфицирования.

Если в последующий осмотр объем раневого экссудата был выраженный, то повторно на раневую поверхность помещалось альгинатное покрытие «Sorbalgon». В случае малого количества экссудата в ране и преимущественного накопления нежизнеспособных масс использовалось гидрогелевое раневое покрытие «Hydrosorb Gel» (Hartmann). В среднем, требовалось 2 мл геля, чтобы покрыть всю полость. Гидрогели применяются в ранах с низкой экссудацией. Их основной эффект заключается в очищении стенок раны от нежизнеспособных масс, увлажнении раневой среды, защите грануляций. Динамическое наблюдение продемонстрировало, что гидрогель подвергался биodeградации [22] или эвакуировался вместе с раневым экссудатом наружу. Если при повторном осмотре сохранялись остатки покрытия, то их удаляли механически или промывали теплым физиологическим раствором.

Атравматичное раневое покрытие на основе хитозана «Гелехит» (ООО «Наполи») наносилось на рану при ее полноценной очистке, минимальной экссудации, наличии зрелых грануляций и первых признаках эпидермизации. «Гелехит» выпускается в форме геля в шприц-тюбике 2,0 мл. Этого объема препарата было достаточно, чтобы захватить все участки полости. Как и

предыдущим покрытиям, «Гелехиту» также свойственна естественная биodeградация.

Все манипуляции переносились пациентами удовлетворительно. За все время исследования не было случаев, при которых раневое покрытие приносило дополнительный дискомфорт, вызывало какие-то побочные или аллергические реакции. Альгинатное покрытие «Sorbalgon» окрашивало экссудат в бледно-желтый цвет ввиду растворения полисахарида, состоящего из звеньев маннуроновой и гулууроновой кислот, что иногда было воспринято пациентами как гнойная отореза.

Оценка качества жизни и субъективных ощущений пациентов проводилась согласно международному опроснику COMQ-12, валидизированному для российской популяции. Пациенты заполняли его при каждом из шести осмотров. Анализировались итоговые баллы, набранные по завершении опроса. Начиная с третьего осмотра (21 день после операции) отмечаются статистически значимые различия показателей, свидетельствующие о более быстром заживлении полости в среднем ухе у пациентов основной группы: 22 (18; 25) балла в основной группе в сравнении с 25 (22; 27,3) баллов группы контроля ($p < 0,001$). Последующие сравнения демонстрировали также статистически значимые различия показателей.

Внешний вид раны оценивался при каждом осмотре путем проведения отоэндоскопии. Определялись и анализировались объем и характер раневого отделяемого, наличие нежизнеспособных масс, гранулирование и эпидермизация поверхности раны. Каждому показателю присваивался балл в соответствии со схемой оценки. Итоговым показателем для сравнения групп была сумма баллов. Небольшие различия в группах появились со второго осмотра ($p=0,010$). С середины и до окончания исследования было заметно явное расхождение во внешнем виде раны в исследуемых группах с более благоприятным течением раневого процесса в основной группе ($p < 0,001$).

Важным показателем является завершение эпидермизации раневой поверхности. На 37-й день после операции эпидермизация была завершена у 53 (70,6%) пациентов основной группы, а в группе контроля - у 10 (25%) ($p < 0,001$). К

концу наблюдения полноценная эпидермизация трепанационной полости была достигнута у 94,6% пациентов основной группы, в то время как в группе контроля - лишь у 52,5% ($p < 0,001$).

Клинические данные в исследовании соответствовали лабораторным. Анализ мазков-отпечатков подтвердил, что с третьего осмотра (21 день после операции) группы статистически значимо различались между собой ($p = 0,002$). На 30-й день после санирующей операции 40% мазков-отпечатков в основной группе соответствовали регенераторному типу, 58,6% – воспалительно-регенераторному. В группе контроля в 30% случаев был регенераторный тип цитограммы, и в 42,5% – воспалительно-регенераторный ($p = 0,012$).

Уровень провоспалительных цитокинов в смывах трепанационной полости позволил судить о выраженности воспаления и эффективности терапии. Были изучены ФНО- α , ИЛ-8 и ИЛ-17. Общеизвестно, что такие биомаркеры определяются в раневом отделяемом, а не в сыворотке [122]. Если первый из них не показал статистически значимых различий в исследуемых группах, то ИЛ-8 и ИЛ-17 продемонстрировали обоснованность выдвигаемой гипотезы. На 37-й день после операции их содержание в раневом смыве было значительно меньше в основной группе ($p < 0,05$).

Выполненная экспериментальная и клиническая часть исследования позволяют утверждать об эффективности дифференцированного применения современных раневых покрытий в послеоперационном лечении пациентов, перенесших открытый тип санирующего вмешательства на среднем ухе.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальное исследование на лабораторных животных продемонстрировало стимулирующее влияние дифференцированного применения раневых покрытий на заживление открытой костной раны. Уже через 5 дней применения раневых покрытий у животных опытной группы раневой процесс приобретал более благоприятное течение по сумме баллов визуальной оценки ран ($p=0,004$). На 14-й день наблюдения 80% лабораторных животных основной группы имели закрытый раневой дефект ($p < 0,001$). Применение одного раневого покрытия на протяжении всего периода лечения было достоверно хуже дифференцированного подхода в выборе раневых покрытий и имело сравнимые эффекты с лечением открытой костной раны мазевыми повязками.
2. Применение раневых покрытий в соответствии со стадиями течения раневого процесса приводит к более быстрому заживлению послеоперационных ран среднего уха. Отоэндоскопическая оценка показывает достоверные различия начиная с 14 дня после операции ($p=0,01$). Через 2 месяца после операции завершенная эпидермизация наблюдалась у 71 (94,6%) пациента основной группы и у 21 (52,5%) контрольной ($p < 0,001$).
3. Противовоспалительное действие раневых покрытий подтверждается ИФА цитокинов в смывах ран и анализом мазков-отпечатков с раневой поверхности. В основной группе цитологические изменения характеризовались более ранним переходом (к 21-му дню против 30-го дня) к воспалительно-регенераторному и регенераторному типам цитограммы ($p=0,012$). Через 1 месяц после начала использования раневых покрытий уровень провоспалительных цитокинов был значительно ниже в основной группе ($p=0,003$ для ИЛ-8 и $p < 0,001$ для ИЛ-17).

4. Применение раневых покрытий в соответствии со стадиями течения раневого процесса у пациентов после открытой saniрующей операции на среднем ухе сокращает сроки реабилитации пациента. Суммарное значение баллов опросника COMQ-12, начиная с 21 дня после операции, статистически значимо различается в основной и контрольной группах ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Добавление раневых покрытий в схему послеоперационного лечения пациентов после открытой санирующей операции на среднем ухе является целесообразным и обоснованным.
2. Раневые покрытия должны быть использованы в соответствии с фазой раневого процесса. Альгинатные покрытия применяются на начальном этапе, когда из полости удалены тампоны, а выделения обильные и в основном геморрагические.
3. Гидрогелевые покрытия рекомендуются к применению при малом количестве раневого экссудата и накоплении в полости среднего уха нежизнеспособных масс.
4. С наступлением полноценной пролиферативной фазы раневого процесса, проявляющейся в гранулировании и эпителизации поверхности, в схему лечения целесообразно добавить раневое покрытие на основе хитозана.
5. Раневые покрытия склонны к биodeградации, однако их следует удалять из раны при нахождении на поверхности более 7 дней.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Русский вариант опросника COMQ-12

Данный опросник создан для того, чтобы выяснить, насколько сильно затрагивают Вас проблемы, связанные с Вашим ухом. Ни один прибор не способен сделать этого, только Вы сами можете нам рассказать. Мы рассчитываем, что результаты данного опросника помогут нам понять, какой из ушных симптомов наиболее важен для Вас. Знание этого поможет нам улучшить лечение и уход для пациентов, страдающих заболеваниями уха.

Пожалуйста, ответьте на вопросы, внимательно взвесив каждый задаваемый вопрос и затем обведя соответствующий номер. Каждый номер соответствует определенному описанию. Здесь нет правильных и неправильных ответов, но, пожалуйста, постарайтесь внимательно обдумать каждый ответ перед тем, как отметить ответ. Пожалуйста, оцените каждую проблему за истекшие 6 мес.

Пример:

В следующем вопросе укажите, пожалуйста, как часто Вы выполняли данное действие; используйте приведенную ниже шкалу и **обведите** соответствующий номер:

- 0 — никогда;
1 — по крайней мере раз в 3 месяца;
2 — по крайней мере 1 раз в месяц;
3 — по крайней мере 1 раз в неделю;
4 — большую часть дней недели;
5 — постоянно.

Как часто Вы едите тост на завтрак? 0 1 2 ③ 4 5

Отвечающий таким образом на вопрос подтверждает, что он ест тост на завтрак часто, но не всегда.

В вопросах ниже отметьте, пожалуйста, насколько сильно затрагивают Вас различные перечисленные явления; используйте приведенную шкалу и **обведите** соответствующий номер:

- 0 — совершенно не беспокоит;
1 — почти не беспокоит;
2 — незначительно беспокоит;
3 — значительно беспокоит, но я справляюсь;
4 — серьезно беспокоит, и с этим трудно справиться;
5 — это худшее из того, что когда-либо со мной происходило в жизни.

Выраженность симптомов

Выделения или течь из уха:	0	1	2	3	4	5
Неприятный запах из уха:	0	1	2	3	4	5
Проблемы со слухом в домашней обстановке, например необходимость увеличивать громкость телевизора или радио:	0	1	2	3	4	5
Проблемы со слухом при разговоре с несколькими собеседниками или в шумной обстановке:	0	1	2	3	4	5
Неприятные ощущения внутри уха или вокруг него:	0	1	2	3	4	5
Головокружение или ощущение неустойчивости:	0	1	2	3	4	5
Шум или звуки в ухе:	0	1	2	3	4	5

Укажите, пожалуйста, как часто Вас беспокоят различные описанные явления; используйте приведенную шкалу и **обведите** соответствующий номер:

- 0 — реже чем 1 раз в полгода;
1 — по крайней мере 1 раз в полгода;
2 — по крайней мере 1 раз в 3 месяца;
3 — по крайней мере 1 раз в месяц;
4 — по крайней мере 1 раз в неделю;
5 — большую часть недели.

Влияние на образ жизни и трудовую деятельность:

Как часто вы не можете:

- Заниматься привычной каждодневной деятельностью дома или на работе? 0 1 2 3 4 5
— Мыться, принимать душ или ванну так, как Вам того хотелось бы? (имеется в виду, насколько часто выполнение этих процедур вызывает у Вас опасение, что инфекция в ухе обострится?) 0 1 2 3 4 5

Влияние на обращение за медицинской помощью:

Как часто Вы обращаетесь за помощью к участковому оториноларингологу по поводу

Вашего уха? 0 1 2 3 4 5

Как часто Вы вынуждены принимать лекарства (включая ушные капли) по поводу

заболевания уха? 0 1 2 3 4 5

В следующем вопросе, пожалуйста, оцените по 5-балльной шкале, где 0 будет означать «не так уж и плохо» и 5 означает «совершенно невыносимо», насколько плохо у Вас обстоят дела:

В целом — насколько сильно проблемы с ухом угнетают Вас? 0 1 2 3 4 5

Пожалуйста, убедитесь, что Вы ответили на все вопросы и не стесняйтесь обращаться за помощью, если у Вас возникают затруднения. Спасибо за участие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев ; Феникс – Ростов-н/Д, 2006. – 427 с.– ISBN 5-222-07691-1. – Текст : непосредственный.
2. Агаронова, З. Б. Хирургическая реабилитация пациентов с «Болезнью оперированного уха» // Российская оториноларингология. 2012. Т. 60. № 5. – С. 10-14.
3. Агатиева, Э. А. Современные принципы и методы местного лечения при острых гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области // Уральский Медицинский Журнал. 2020. Т. 192. № 9. – С. 9-20.
4. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова – Текст : непосредственный. // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 3. – С. 124-128.
5. Алексеенко, С. И. Эффективность эндоскопической риносинусхирургии при антрохоанальных полипах в детском возрасте // Российская оториноларингология. 2019. Т. 18. № 6. – С. 8-17.
6. Андреев, Д. Ю. Современные раневые покрытия. Часть I / Д.Ю. Андреев, Б.А. Парамонов, А.М. Мухтарова – Текст : непосредственный. // Вестник хирургии. 2009. Т. 168. № 3. – С. 98-102.
7. Андреев, Д. Ю. Современные раневые покрытия. Часть II / Д.Ю. Андреев, Б.А. Парамонов, А.М. Мухтарова – Текст : непосредственный. // Вестник хирургии. 2009. Т. 168. № 4. – С. 109-112.
8. Аникин, И. А. Ревизионное хирургическое вмешательство у больных с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой, перенесших санирующую операцию с тимпанопластикой // Российская оториноларингология. 2017. Т. 86. № 1. – С. 9-20.
9. Аникин, И. А. Способ хирургической санации холестеатомы протимпанума // Российская оториноларингология. 2020. Т. 19. № 1. – С. 8-14.
10. Аникин, И. А. Ятрогенная холестеатома как причина неэффективности тимпаноластики при хроническом гнойном тубо-тимпанальном отите // Российская оториноларингология. 2011. Т. 53. № 4. – С. 13-18.
11. Арсентьева, Н. А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. № 2. – С. 311-326.
12. Астащенко, С. В. Причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом, перенесших санирующие вмешательства на среднем ухе. Ретроспективный анализ. / С.В. Астащенко, И.А. Аникин, Р.В. Карапетян – Текст : непосредственный. // Российская оториноларингология. 2011. Т. 55. № 6. – С. 3-10.
13. Астащенко, С. В. Интраоперационные находки у больных хроническим гнойным средним отитом, перенесших ранее антротомию / С.В. Астащенко, И.А.

- Аникин – Текст : непосредственный. // Российская оториноларингология. 2011. Т. 51. № 2. – С. 25-30.
14. Богданов, С. Б. Опыт применения раневого покрытия «хитопран» при лечении пациента с комбинированной травмой // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2020. Т. 8. № 3. – С. 327-332.
15. Бородина, М. А. Объективные методы оценки динамики раневого процесса // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2021. Т. 16. № 2. – С. 61-65.
16. Винник, Ю. С. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран // Новости хирургии. 2011. № 3. – С. 101-110.
17. Власова, Г. В. Значение компьютерной томографии в предоперационном обследовании для выявления анатомических аномалий среднего уха у детей с холестеатомой: клиническое наблюдение латеропозиции сигмовидного синуса. / Г.В. Власова, П.В. Павлов, В.К. Авдеев – Текст : непосредственный. // Медицинская визуализация. 2020. Т. 24. № 4. – С. 102-107.
18. Гаин, Ю. М. Современные взгляды на причины возникновения и патогенез хронической раны // Инновационные технологии в медицине. 2017. Т. 5. № 4. – С. 208-222.
19. Глухов, А. А. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А.А. Глухов, М.В. Аралова – Текст : непосредственный. // Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 6. – С. 673-679.
20. Гольбин, Д. А. Вариабельность и возрастные особенности анатомии срединных структур передних отделов основания черепа / Д.А. Гольбин, В.А. Черкаев – Текст : непосредственный. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018. Т. 82. № 1. – С. 102-110.
21. Гончарова, О. Г. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при операциях на среднем ухе / О.Г. Гончарова, Л.П. Попова – Текст : непосредственный. // Российская оториноларингология. 2009. Т. 38. № 1. – С. 67-70.
22. Григорьян, А. Ю. Применение многокомпонентного раневого покрытия в лечении гнойных ран: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2021. Т. 28. № 2. – С. 16-32.
23. Гуменюк, А. С. Перспективы применения многослойных раневых покрытий на основе хитозана в стоматологической практике // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. Т. 27. № 1. – С. 27-39.
24. Гуменюк, С. Е. Применение раневых покрытий на основе хитозана при местном лечении ранений паренхиматозных органов: доклиническое экспериментальное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2023. Т. 30. № 6. – С. 41-55.
25. Дайхес, Н. А. Тактика ведения и результаты хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 7. – С. 814-820.

26. Дерий, Э. К. Методы определения площади раневой поверхности // Военно-медицинский журнал. 2022. Т. 343. № 3. – С. 61-65.
27. Джаббаров, К. Д. Мастоидопластика – один из этапов медицинской реабилитации больных хроническим гнойным средним отитом / К.Д. Джаббаров, А.Ч. Хушбаков – Текст : непосредственный. // Вестник оториноларингологии. 2010. № 2. – С. 36-38.
28. Дискаленко, В. В. Повышение эффективности миринопластики при обширных дефектах / В.В. Дискаленко, Л.М. Курмашова – Текст : непосредственный. // Вестник оториноларингологии. 2008. № 4. – С. 54-56.
29. Дубинец, И. Д. Регенеративное направление в отохирургии / И.Д. Дубинец, Е.Л. Куренков – Текст : непосредственный. // Российская оториноларингология. 2007. Т. 26. № 1. – С. 65-70.
30. Зиновьев, Е. В. Оценка эффективности раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы с фукоиданом при ожогах кожи // Вестник российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 21. № 1. – С. 91-94.
31. Иванов, О. В. Анатомо-типологические особенности строения костей свода черепа мужчин / О.В. Иванов, Е.В. Семичев, Н.Н. Медведева – Текст : непосредственный. // Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24. № 3. – С. 89-94.
32. Кароткин, С. Е. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран // Амбулаторная хирургия. 2019. Т. 73-74. № 1-2. – С. 146-152.
33. Каторкин, С. Е. Применение фотодинамической терапии в местном лечении и предоперационной подготовке трофических язв венозной этиологии / С.Е. Каторкин, М.В. Насыров – Текст : непосредственный. // Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 2. – С. 182-188.
34. Кокорина, О. В. Применение геля на основе хитозана: особенности регенерации послеоперационной раны на слизистой оболочке полости рта // Вестник российской военно-медицинской академии. 2016. Т. 56. № 4. – С. 122-126.
35. Коротаева, А. А. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 11. – С. 1389-1394.
36. Косяков, С. Я. Современные подходы к лечению хронического гнойного среднего отита с холестеатомой / С.Я. Косяков, Е.В. Пчеленок – Текст : непосредственный. // Вестник оториноларингологии. 2014. № 6. – С. 4-7.
37. Косяков, С. Я. Оценка качества жизни в здоровой популяции с помощью опросника SOMQ-12 // Вестник оториноларингологии. 2017. Т. 82. № 3. – С. 45-47.
38. Красножен, В. Н. Сравнительный цитологический анализ экссудата среднего уха у разных детских групп // Вестник оториноларингологии. 2020. Т. 85. № 3. – С. 18-22.
39. Крюков, А. И. Санирующая хирургия при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой // Вестник оториноларингологии. 2011. № 1. – С. 62-65.

40. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко ; 2-е изд., перераб. и доп – Москва: Медицина, 1990. – 591 с. – ISBN 978-5-225-00998-4. – Текст : непосредственный.
41. Кузнецова, Т. А. Биосовместимые и биodeградируемые раневые покрытия на основе полисахаридов из морских водорослей (обзор литературы) // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2020. Т. 179. № 4. – С. 109-115.
42. Лазарева, Н. М. Особенности цитокинового профиля при саркоидозе // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. № 5. – С. 993-1002.
43. Легонькова, О. А. Полимеры в лечении ран: реалии и горизонты // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. 2016. Т. 3. № 1. – С. 12-18.
44. Майорова, А. В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран // Фармация и фармакология. 2018. Т. 6. № 1. – С. 4-32.
45. Макарина-Кибак, Л. Э. Способ реконструкции задней стенки наружного слухового прохода и экспериментальное обоснование его применения // Оториноларингология. Восточная Европа. 2011. Т. 4. № 5. – С. 60-67.
46. Мигалев, Д. А. Гемостатические и ранозаживляющие средства на основе биоразлагаемых полисахаридов (обзор) // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2024. № 3. – С. 97-109.
47. Миниахметова, Р. Р. Интерлейкин 1 и интерлейкин 8 при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. № 4. – С. 35-40.
48. Морозов, А. М. Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. – С. 124-134.
49. Муромцева, Е. В. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. Т. 63. № 3. – С. 93-109.
50. Начаров, П. В. Цитокины при средних отитах у детей / П.В. Начаров, М.В. Дроздова, Ю.С. Преображенская – Текст : непосредственный. // Вестник оториноларингологии. 2015. Т. 78. № 5. – С. 95-100.
51. Неъматов, Ж. С. Причины неэффективности тимпаноластики по закрытому типу // Российская оториноларингология. 2012. Т. 57. № 2. – С. 111-117.
52. Никифорова, Г. Н. Комбинированное лечение больных с отсутствием эпидермизации трепанационной полости после saniрующих операций на ухе // Российская оториноларингология. 2005. Т. 18. № 5. – С. 115-117.
53. Носенко, М. А. Провоспалительные цитокины и заживление кожных ран у мышей / М.А. Носенко, С.Г. Амбарян, М.С. Друцкая – Текст : непосредственный. // Молекулярная биология. 2019. Т. 53. № 5. – С. 741-754.
54. Огнетов, С. Ю. Влияние объема трепанационной полости височной кости на послеоперационный период у пациентов, перенесших общеполостную saniрующую операцию на среднем ухе / С.Ю. Огнетов, А.П. Кравчук – Текст : непосредственный. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017. Т. 19. № 8. – С. 40-44.

55. Огнетов, С. Ю. Способ эпидермизации послеоперационной полости у пациентов, перенесших общеполостную saniрующую операцию на среднем ухе / С.Ю. Огнетов, А.П. Кравчук – Текст : непосредственный. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017. Т. 19. № 2. – С. 36-39.
56. Огнетов, С. Ю. Частота рецидивирующей и резидуальной холестеатомы после различных видов saniрующих операций на среднем ухе / С.Ю. Огнетов, А.П. Кравчук – Текст : непосредственный. // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97. № 3. – С. 367-370.
57. Олтаржевская, Н. Д. Возможности применения полисахаридов при лечении ран // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. 2019. Т. 6. № 2. – С. 24-31.
58. Павлуш, Д. Г. Анализ материалов, используемых для мирингопластики / Д.Г. Павлуш, Е.А. Гилицанов, Т.П. Клемешова – Текст : непосредственный. // Российская оториноларингология. 2015. Т. 76. № 3. – С. 103-106.
59. Парамонова, О. А. Улучшение местного лечения с использованием раневых покрытий у больных флегмонами лица и шеи в зависимости от фазы раневого процесса // Российский стоматологический журнал. 2018. Т. 22. № 1. – С. 36-40.
60. Покровская, М. П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран / М. П. Покровская, М. С. Макаров ; Медгиз – М., 1942. – 37 с. – Текст : непосредственный.
61. Поляков, А. В. Использование раневых покрытий на основе хитозана «Хитопран» в лечении больных с ожоговой травмой // Инновационная медицина Кубани. 2019. № 3. – С. 25-31.
62. Привольнев, В. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина – Текст : непосредственный. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. № 3. – С. 214-222.
63. Пчеленок, Е. В. Новая классификация холестеатомы EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-АТО: актуальность и клиническая значимость / Е.В. Пчеленок, О.Ю. Тарасова, С.Я. Косяков – Текст : непосредственный. // Consilium Medicum. 2021. Т. 23. № 12. – С. 956-960.
64. Рисман, Б. В. Современные методики оценки течения раневого процесса / Б.В. Рисман, П.Н. Зубарев – Текст : непосредственный. // Известия российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39. № 3. – С. 74-81.
65. Рисман, Б. В. Раневые покрытия и синдром диабетической стопы / Б.В. Рисман, Г.Г. Иванов, Д.Н. Мустакимов – Текст : непосредственный. // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. 2017. Т. 4. № 2. – С. 18-23.
66. Рычагов, Г. П. Патогенез раневого процесса / Г.П. Рычагов, В.А. Гинюк – Текст : непосредственный. // Хирургия. Восточная Европа. 2013. Т. 8. № 4. – С. 139-151.
67. Рязанцев, С. В. Влияние рекомбинантного интерлейкина-1 β (беталейкина) на микробную флору среднего уха у больных хроническим гнойным отитом / С.В. Рязанцев, И.И. Чернушевич – Текст : непосредственный. // Вестник оториноларингологии. 2000. № 3. – С. 50-51.

68. Сайдулаев, В. А. Результаты saniрующих реопераций с мастоидопластикой у больных с «болезнью оперированного уха» // Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10. № 4. – С. 111-120.
69. Семенов, Ф. В. Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на течение раневого процесса после saniрующих операций «открытого» типа на среднем ухе / Ф.В. Семенов, Т.В. Банашек-Мещерякова – Текст : непосредственный. // Российская оториноларингология. 2010. Т. 46. № 3. – С. 145-151.
70. Семенов, Ф. В. Применение ретиноидов для стимуляции регенеративного процесса в трепанационной полости после «открытой» saniрующей операции на среднем ухе / Ф.В. Семенов, Г.К. Леонов – Текст : непосредственный. // Вестник оториноларингологии. 2020. Т. 85. № 3. – С. 28-31.
71. Семенов, Ф. В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде / Ф.В. Семенов, В.А. Риденко, С.В. Немцева – Текст : непосредственный. // Вестник оториноларингологии. 2005. № 3. – С. 48-49.
72. Семенов, Ф. В. Лечение больных с хроническим воспалением трепанационной полости после saniрующих операций открытого типа на среднем ухе препаратом, содержащим наночастицы серебра / Ф.В. Семенов, К.М. Фидарова – Текст : непосредственный. // Вестник оториноларингологии. 2012. Т. 77. № 6. – С. 117-119.
73. Семкин, В. А. Опыт применения гидроколлоидной раневой повязки Granuflex при хирургическом лечении веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта // Клиническая стоматология. 2016. Т. 79. № 3. – С. 50-54.
74. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А.С. Симбирцев – Текст : непосредственный. // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13. № 3. – С. 18-41.
75. Ситников, В. П. Вариант субкортикальной консервативно-щадящей радикальной операции уха // Новости хирургии. 2013. Т. 21. № 5. – С. 86-90.
76. Ситников, В. П. Реконструктивная мастоидопластика после радикальных saniрующих операций на ухе // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015. № 2. – С. 124-126.
77. Супильников, А. А. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2016. № 3. – С. 144-151.
78. Терешко, Д. Г. Практическое применение экспресс-метода цитологической оценки течения раневого процесса при огнестрельных травмах конечностей / Д.Г. Терешко, А.П. Трухан, Т.А. Летковская – Текст : непосредственный. // Военная медицина. 2022. – С. 13-16.
79. Толстов, А. В. Принципы применения современных раневых покрытий для местного лечения ограниченных пограничных ожогов // Наука и инновации в медицине. 2023. Т. 8. № 4. – С. 307-312.
80. Ушмаров, Д. И. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование // Кубанский научный медицинский вестник.

2021. Т. 28. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана. № 3. – С. 78-96.
81. Федянин, С. Д. Метод стимуляции раневого заживления у пациентов с хирургической инфекцией / С.Д. Федянин – Текст : непосредственный. // Хирургия. Восточная Европа. 2020. Т. 9. № 4. – С. 351-356.
82. Хамгушкеева, Н. Н. Материалы для тампонады среднего уха // Российская. 2022. Т. 21. № 6. – С. 94-102.
83. Харькова, Н. А. Применение гидрогелевых материалов «Колетекс-АДЛ» и «Колегель» в лечении гнойных фронтитов / Н.А. Харькова, М.Ю. Герасименко, Е.А. Егорова – Текст : непосредственный. // Современные технологии в медицине. 2014. Т. 6. № 4. – С. 176-181.
84. Хижкина, М. А. К вопросу действия водного раствора хитозана разной концентрации на заживление кожных ран // Аграрный вестник Верхневолжья. 2024. Т. 48. № 3. – С. 72-77.
85. Хэмм, Р. Л. Раны. Диагностика и лечение. Атлас-справочник/перевод с английского под редакцией В. А. Митиша, Ю. С. Пасхаловой. / Р. Л. Хэмм ; ГЭОТАР-Медиа – М., 2021. – 529 с.– ISBN 978-5-9704-5950-8. – Текст : непосредственный.
86. Шпотин, В. П. Анализ причин рецидива эптитимпанита после saniрующих операций и способы их устранения / В.П. Шпотин, А.И. Проскурин, Н.В. Еремина – Текст : непосредственный. // Российская оториноларингология. 2008. Т. 35. № 4. – С. 174-177.
87. Юсупова, Д. Р. Иммунологическая характеристика раннего послеоперационного воспаления у пациентов, подвергшихся плановым эндоназальным вмешательствам // Уральский медицинский журнал. 2015. Т. 128. № 5. – С. 64-67.
88. Якушкина, А. С. Современные патогенетически обоснованные способы оценки репаративного процесса в ране (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 1. – С. 213-233.
89. Янов, Ю. К. Болезнь оперированного уха: клиническая характеристика и патоморфологическое обоснование // Российская оториноларингология. 2005. Т. 17. № 4. – С. 149-154.
90. Янов, Ю. К. Экспериментальное исследование эффективности геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы для профилактики рубцово-спаечных процессов в среднем ухе // Российская оториноларингология. 2007. Т. 28. № 3. – С. 125-130.
91. Ahn, J. H. The use of sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose to prevent postoperative mastication pain from harvesting of temporalis fascia / J.H. Ahn, M.J. Shim – Text : direct // Auris Nasus Larynx. 2013. Vol. 40. № 1. – P. 7-10.
92. Baranoski, S. Wound care essentials practice principles / S. Baranoski, E. A. Ayello ; 5th edition LWW, 2020. – 632 с.– ISBN 978-1-9751-2888-3. – Текст : непосредственный.
93. Barrientos, S. Perspective article: growth factors and cytokines in wound healing // Wound Repair and Regeneration. 2008. Vol. 16. № 5. – P. 585-601.

94. Baum, C. L. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events / C.L. Baum, C.J. Arpey – Text : direct // *Dermatologic Surgery*. 2005. Vol. 31. № 6. – P. 674-686.
95. Berçin, S. Results of revision mastoidectomy // *Acta Oto-Laryngologica*. 2009. Vol. 129. № 2. – P. 138-141.
96. Boateng, J. S. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008. Vol. 97. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems. № 8. – P. 2892-2923.
97. Bongale, K. R. The effect of fascia and free skin graft on the healing of mastoid cavity after canal wall down mastoidectomy / K.R. Bongale, V.K. Bhat, A.M. Shetty – Text : direct // *The Journal of Laryngology & Otology*. 2021. Vol. 135. № 12. – P. 1094-1099.
98. Britze, A. 44-plex cytokine profile of cholesteatoma // *Acta Oto-Laryngologica*. 2014. Vol. 134. № 1. – P. 41-50.
99. Cassano, M. Cytofunctional changes in nasal ciliated cells in patients treated with hyaluronate after nasal surgery // *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2016. Vol. 30. № 2. – P. 83-88.
100. Chen, L. Toll-like receptor function in acute wounds / L. Chen, L.A. DiPietro – Text : direct // *Advances in Wound Care*. 2017. Vol. 6. № 10. – P. 344-355.
101. Cheney, M. L. Mastoid obliteration and lining using the temporoparietal fascial flap // *The Laryngoscope*. 1995. Vol. 105. № 9. – P. 1010-1013.
102. Childs, B. G. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy // *Nature Medicine*. 2015. Vol. 21. Cellular senescence in aging and age-related disease. № 12. – P. 1424-1435.
103. Choong, K. W. K. Materials used for mastoid obliteration and its complications: a systematic review // *ANZ Journal of Surgery*. 2022. Vol. 92. Materials used for mastoid obliteration and its complications. № 5. – P. 994-1006.
104. Chung, J. W. Different production of interleukin-1 α , interleukin-1 β and interleukin-8 from cholesteatomatous and normal epithelium / J.W. Chung, T.H. Yoon – Text : direct // *Acta Oto-Laryngologica*. 1998. Vol. 118. № 3. – P. 386-391.
105. Dabiri, G. Choosing a wound dressing based on common wound characteristics / G. Dabiri, E. Damstetter, T. Phillips – Text : direct // *Advances in Wound Care*. 2016. Vol. 5. № 1. – P. 32-41.
106. Das, A. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration // *The American Journal of Pathology*. 2015. Vol. 185. № 10. – P. 2596-2606.
107. Debats, I. B. J. G. Role of arginine in superficial wound healing in man // *Nitric Oxide*. 2009. Vol. 21. № 3-4. – P. 175-183.
108. DeRowe, A. Long-term outcome of atticotomy for cholesteatoma in children // *Otology & Neurotology*. 2005. Vol. 26. № 3. – P. 472-475.
109. Du Cheyne, C. The complex TIE between macrophages and angiogenesis / C. Du Cheyne, H. Tay, W. De Spiegelaere – Text : direct // *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2020. Vol. 49. № 5. – P. 585-596.
110. Eaglstein, W. H. Optimal use of an occlusive dressing to enhance healing: effect of delayed application and early removal on wound healing // *Archives of Dermatology*.

1988. Vol. 124. Optimal Use of an Occlusive Dressing to Enhance Healing. № 3. – P. 392.
111. Ellis, S. Immunology of wound healing / S. Ellis, E.J. Lin, D. Tartar – Text : direct // Current Dermatology Reports. 2018. Vol. 7. № 4. – P. 350-358.
112. Eloy, P. Postoperative care in endoscopic sinus surgery: a critical review / P. Eloy, P. Andrews, A.-L. Poirrier – Text : direct // Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery. 2017. Vol. 25. Postoperative care in endoscopic sinus surgery. № 1. – P. 35-42.
113. Falabella, A. F. Debridement and wound bed preparation / A.F. Falabella – Text : direct // Dermatologic Therapy. 2006. Vol. 19. № 6. – P. 317-325.
114. Fan, P. Chitosan-based hemostatic hydrogels: the concept, mechanism, application, and prospects // Molecules. 2023. Vol. 28. № 3. – P. 1473.
115. Faramarzi, M. Application of amniotic membrane for covering mastoid cavity in canal wall down mastoidectomy // The Laryngoscope. 2019. Vol. 129. № 6. – P. 1453-1457.
116. Frejo, L. Cytokines and Inflammation in Meniere Disease / L. Frejo, J.A. Lopez-Escamez – Text : direct // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. 2022. Vol. 15. № 1. – P. 49-59.
117. Gantz, B. J. Canal wall reconstruction tympanomastoidectomy with mastoid obliteration / B.J. Gantz, E.P. Wilkinson, M.R. Hansen – Text : direct // The Laryngoscope. 2005. Vol. 115. № 10. – P. 1734-1740.
118. Gilchrist, T. Wound treatment with Sorbsan — an alginate fibre dressing / T. Gilchrist, A. Martin – Text : direct // Biomaterials. 1983. Vol. 4. № 4. – P. 317-320.
119. Gluth, M. B. Patterns of failure in canal wall down mastoidectomy cavity instability // Otolaryngology & Neurotology. 2012. Vol. 33. № 6. – P. 998-1001.
120. Gluth, M. B. Unique microbiology of chronically unstable canal wall down tympanomastoid cavities: considerations for surgical revision // The Journal of Laryngology & Otolaryngology. 2013. Vol. 127. Unique microbiology of chronically unstable canal wall down tympanomastoid cavities. № 5. – P. 458-462.
121. Goldman, R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future / R. Goldman – Text : direct // Advances in Skin & Wound Care. 2004. Vol. 17. Growth Factors and Chronic Wound Healing. № 1. – P. 24-35.
122. Goto, T. Wound pain and wound healing biomarkers from wound exudate: a scoping review / T. Goto, L.N. Saligan – Text : direct // Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing. 2020. Vol. 47. № 6. – P. 559-568.
123. Gray, R. F. Relative humidity of the external auditory canal in normal and abnormal ears, and its pathogenic effect / R.F. Gray, A. Sharma, S.L. Vowler – Text : direct // Clinical Otolaryngology. 2005. Vol. 30. № 2. – P. 105-111.
124. Gu, Y. Interleukin (IL)-17 promotes macrophages to produce IL-8, IL-6 and tumour necrosis factor- α in aplastic anaemia // British Journal of Haematology. 2008. Vol. 142. № 1. – P. 109-114.
125. Guilford, F. R. Controlled cavity healing after mastoid and fenestration operations / F.R. Guilford – Text : direct // Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 1960. Vol. 71. № 2. – P. 165-171.

126. Gupta, A. Assessment of the histological state of the healing wound / A. Gupta, P. Kumar – Text : direct // Plastic and Aesthetic Research. 2015. Vol. 2. № 5. – P. 239.
127. Ha, T. N. A blinded randomized controlled trial evaluating the efficacy of chitosan gel on ostial stenosis following endoscopic sinus surgery: Effects of chitosan gel on ostial stenosis post-ESS // International Forum of Allergy & Rhinology. 2013. Vol. 3. № 7. – P. 573-580.
128. Ha, T. The efficacy of a novel budesonide chitosan gel on wound healing following endoscopic sinus surgery: CD gel with budesonide improves ostial healing // International Forum of Allergy & Rhinology. 2018. Vol. 8. № 3. – P. 435-443.
129. Haginomori, S.-I. Residual cholesteatoma: incidence and localization in canal wall down tympanoplasty with soft-wall reconstruction // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2008. Vol. 134. Residual Cholesteatoma. № 6. – P. 652-657.
130. Harding, K. G. Science, medicine, and the future: healing chronic wounds / K.G. Harding, H.L. Morris, G.K. Patel – Text : direct // BMJ. 2002. Vol. 324. Science, medicine, and the future. № 7330. – P. 160-163.
131. Harris, A. T. Pooled analysis of the evidence for open cavity, combined approach and reconstruction of the mastoid cavity in primary cholesteatoma surgery / A.T. Harris, B. Mettias, T.H.J. Lesser – Text : direct // The Journal of Laryngology & Otology. 2016. Vol. 130. № 3. – P. 235-241.
132. Harun, A. The role of obliteration in the achievement of a dry mastoid bowl // Otology & Neurotology. 2015. Vol. 36. № 9. – P. 1510-1517.
133. Haruyama, T. Expression of IL-17 and its role in bone destruction in human middle ear cholesteatoma // ORL. 2010. Vol. 72. № 6. – P. 325-331.
134. Helgaland, T. In vitro cholesteatoma growth and secretion of cytokines // Acta Oto-Laryngologica. 2010. Vol. 130. № 7. – P. 815-819.
135. Henatsch, D. Histopathological and inflammatory features of chronically discharging open mastoid cavities: secondary analysis of a randomized clinical trial // JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2018. Vol. 144. № 3. – P. 211-217.
136. Henatsch, D. Treatment of chronically infected open mastoid cavities with medical honey: a randomized controlled trial // Otology & Neurotology. 2015. Vol. 36. № 5. – P. 782-787.
137. Hilton, C. W. Interleukin-8 production in response to tumor necrosis factor-alpha by cholesteatoma keratinocytes in cell culture // The Laryngoscope. 2011. Vol. 121. № 2. – P. 372-374.
138. Hurlow, J. Acute and chronic wound infections: microbiological, immunological, clinical and therapeutic distinctions / J. Hurlow, P.G. Bowler – Text : direct // Journal of Wound Care. 2022. Vol. 31. Acute and chronic wound infections. № 5. – P. 436-445.
139. Husson, F. C. Skin grafting according to Thiersch / F.C. Husson – Text : direct // Annals of Surgery. 1889. Vol. 9. SKIN GRAFTING ACCORDING TO THIERSCH. № 6. – P. 290-293.
140. Kanazawa, Y. Application of hyperdry amniotic membrane patches without fibrin glue over the bony surface of mastoid cavities in canal wall down tympanoplasty // Acta Oto-Laryngologica. 2012. Vol. 132. № 12. – P. 1282-1287.

141. Kanemaru, S.-I. An early mastoid cavity epithelialization technique using a postauricular pedicle periosteal flap for canal wall-down tympanomastoidectomy // *Acta Oto-Laryngologica*. 2010. Vol. 130. № 563. – P. 20-23.
142. Kaur, N. Comparative evaluation of mastoid cavity obliteration by vascularised temporalis myofascial flap and deep temporal fascial-periosteal flap in canal wall down Mastoidectomy / N. Kaur – Text : direct // *Journal of clinical and diagnostic research*. 2016. Vol. 10. № 12. – P. 8-11.
143. Kerckhoffs, K. G. P. The disease recurrence rate after the canal wall up or canal wall down technique in adults // *The Laryngoscope*. 2016. Vol. 126. № 4. – P. 980-987.
144. Khairkar, M. Chronic suppurative otitis media: a comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, microbiology, and complications // *Cureus*. 2023. Vol. 15. № 8.
145. Khalil, H. S. Canal wall down mastoidectomy: A long term commitment to the outpatients? / H.S. Khalil, P.C. Windle-Taylor – Text : direct // *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2003. Vol. 3. № 1.
146. Kim, C. S. Interleukin-1 α , interleukin-1 β and interleukin-8 gene expression in human aural cholesteatomas // *Acta Oto-Laryngologica*. 1996. Vol. 116. № 2. – P. 302-306.
147. Kim, C. W. A technique for concurrent procedure of mastoid obliteration and meatoplasty after canal wall down mastoidectomy // *Auris Nasus Larynx*. 2012. Vol. 39. № 6. – P. 557-561.
148. Kim, I. Inhibition of prolyl 4-hydroxylase reduces scar hypertrophy in a rabbit model of cutaneous scarring // *Wound Repair and Regeneration*. 2003. Vol. 11. № 5. – P. 368-372.
149. Kim, J. H. Clinical results of atticotomy with attic reconstruction or attic obliteration for patients with an attic cholesteatoma / J.H. Kim, S.H. Choi, J.W. Chung – Text : direct // *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2009. Vol. 2. № 1. – P. 39.
150. Koh, T. J. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage / T.J. Koh, L.A. DiPietro – Text : direct // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2011. Vol. 13. Inflammation and wound healing. № 23.
151. Lazarus, G. S. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing / G.S. Lazarus – Text : direct // *Archives of Dermatology*. 1994. Vol. 130. № 4. – P. 489.
152. Lee, H. J. Canal reconstruction and mastoid obliteration using floating cartilages and musculoperiosteal flaps // *The Laryngoscope*. 2017. Vol. 127. № 5. – P. 1153-1160.
153. Li, L. Clinical outcomes of revision radical mastoidectomy surgeries to dry ears: A retrospective study // *Medicine*. 2023. Vol. 102. Clinical outcomes of revision radical mastoidectomy surgeries to dry ears. № 5. – P. 1-5.
154. Looock, J. W. A randomised controlled trial of active chronic otitis media comparing courses of eardrops versus one-off topical treatments suitable for primary, secondary and tertiary healthcare settings / J.W. Looock – Text : direct // *Clinical Otolaryngology*. 2012. Vol. 37. № 4. – P. 261-270.

155. Lundy, S. K. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes // *Arthritis Research & Therapy*. 2007. Vol. 9. № 1. – P. 202.
156. Luo, J. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing / J. Luo, A.F. Chen – Text : direct // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2005. Vol. 26. Nitric oxide. № 3. – P. 259-264.
157. Macedo, L. Wound healing is impaired in MyD88-deficient mice // *The American Journal of Pathology*. 2007. Vol. 171. № 6. – P. 1774-1788.
158. Males, A. G. Mastoid misery: quantifying the distress in a radical cavity / A.G. Males, R.F. Gray – Text : direct // *Clinical Otolaryngology*. 1999. Vol. 16. Mastoid misery. № 1. – P. 12-14.
159. Martin, P. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration / P. Martin – Text : direct // *Science*. 1997. Vol. 276. № 5309. – P. 75-81.
160. Masson-Meyers, D. S. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment // *International Journal of Experimental Pathology*. 2020. Vol. 101. № 1-2. – P. 21-37.
161. Mazurek, Ł. Biomedical potential of alginate wound dressings – From preclinical studies to clinical applications: A review // *International journal of biological macromolecules*. 2025. Vol. 309. – P. 142908.
162. Moonis, G. Normal anatomic structures, variants, and mimics of the temporal bone / G. Moonis, D.T. Ginat – Text : direct // *Neuroimaging clinics of North America*. 2022. Vol. 32. № 2. – P. 345-361.
163. Moseley, R. Extracellular matrix metabolites as potential biomarkers of disease activity in wound fluid: lessons learned from other inflammatory diseases? // *British Journal of Dermatology*. 2004. Vol. 150. № 3. – P. 401-413.
164. Mosser, D. M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D.M. Mosser, J.P. Edwards – Text : direct // *Nature Reviews Immunology*. 2008. Vol. 8. № 12. – P. 958-969.
165. Omar, A. Microbial biofilms and chronic wounds // *Microorganisms*. 2017. Vol. 5. № 1. – P. 1-15.
166. Ong, C. A. Epithelial migration in open mastoidectomy cavities // *Asian Journal of Surgery*. 2007. Vol. 30. № 1. – P. 57-59.
167. Opneja, A. Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing / A. Opneja, S. Kapoor, E.X. Stavrou – Text : direct // *Thrombosis Research*. 2019. Vol. 179. – P. 56-63.
168. Osborne, J. E. Large meatoplasty technique for mastoid cavities / J.E. Osborne, R.M. Terry, A.G. Gandhi – Text : direct // *Clinical Otolaryngology*. 1985. Vol. 10. № 6. – P. 357-360.
169. Ottaviano, G. Silver sucrose octasulfate nasal applications and wound healing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *American Journal of Otolaryngology*. 2015. Vol. 36. № 5. – P. 625-631.
170. Pareschi, R. Canal wall down approach for tympano-mastoid cholesteatoma: long-term results and prognostic factors / R. Pareschi, D. Lepera, R. Nucci – Text : direct // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2019. Vol. 39. Canal wall down approach for tympano-mastoid cholesteatoma. № 2. – P. 122-129.

171. Phillips, J. S. A new health-related quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ-12): development and initial validation / J.S. Phillips, M. Haggard, M. Yung – Text : direct // *Otology & Neurotology*. 2014. Vol. 35. № 3. – P. 454-458.
172. Phillips, J. S. A systematic review of patient-reported outcome measures for chronic suppurative otitis media / J.S. Phillips, M.W. Yung – Text : direct // *The Laryngoscope*. 2016. Vol. 126. № 6. – P. 1458-1463.
173. Pierce, G. F. Macrophages: important physiologic and pathologic sources of polypeptide growth factors / G.F. Pierce – Text : direct // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1990. Vol. 2. Macrophages. № 3. – P. 233-234.
174. Piipponen, M. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing / M. Piipponen, D. Li, N.X. Landén – Text : direct // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. № 22. – P. 1-26.
175. Raziyeva, K. Immunology of acute and chronic wound healing // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11. № 5. – P. 1-25.
176. Rezvani Ghomi, E. Wound dressings: Current advances and future directions // *Journal of Applied Polymer Science*. 2019. Vol. 136. Wound dressings. № 27. – P. 1-12.
177. Ridenour, J. S. Complications with hydroxyapatite cement in mastoid cavity obliteration / J.S. Ridenour, D.S. Poe, D.W. Roberson – Text : direct // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2008. Vol. 139. № 5. – P. 641-645.
178. Roland, P. S. Open-cavity tympanomastoidectomy / P.S. Roland, W.L. Meyerhoff – Text : direct // *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1999. Vol. 32. № 3. – P. 525-546.
179. Sadé, J. The marsupialized (radical) mastoid // *The Journal of Laryngology & Otology*. 1982. Vol. 96. № 10. – P. 869-875.
180. Schafer, M. Oxidative stress in normal and impaired wound repair / M. Schafer, S. Werner – Text : direct // *Pharmacological Research*. 2008. Vol. 58. № 2. – P. 165-171.
181. Schreml, S. Wound healing in the 21st century // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010. Vol. 63. № 5. – P. 866-881.
182. Schultz, G. S. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management // *Wound Repair and Regeneration*. 2003. Vol. 11. Wound bed preparation. № 1. – P. 1-28.
183. Shojaku, H. Effect of hyperdry amniotic membrane patches attached over the bony surface of mastoid cavities in canal wall down tympanoplasty: effect of hyperdry amniotic membrane patches // *The Laryngoscope*. 2011. Vol. 121. № 9. – P. 1953-1957.
184. Silva, C. F. F. S. D. Symptom assessment after nasal irrigation with xylitol in the postoperative period of endonasal endoscopic surgery // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2020. Vol. 88. № 2. – P. 243-250.
185. Simpson, D. M. The neutrophilic leukocyte in wound repair / D.M. Simpson, R. Ross – Text : direct // *Journal of Clinical Investigation*. 1972. Vol. 51. № 8. – P. 2009-2023.
186. Sindrilaru, A. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice // *Journal of Clinical Investigation*. 2011. Vol. 121. № 3. – P. 985-997.

187. Somers, T. Stimulation of epithelial healing in chronic postoperative otorrhea using lyophilized cultured keratinocyte lysates // *The American Journal of Otology*. 1997. T. 18. № 6. – C. 702-706.
188. Sultankulov, B. Progress in the development of chitosan-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9. № 9. – P. 470.
189. Szpaderska, A. M. Inflammation in surgical wound healing: friend or foe? / A.M. Szpaderska, L.A. DiPietro – Text : direct // *Surgery*. 2005. Vol. 137. Inflammation in surgical wound healing. № 5. – P. 571-573.
190. Takahashi, H. Soft-wall reconstruction for cholesteatoma surgery: reappraisal // *The American Journal of Otology*. 2000. T. 21. № 1. – C. 28-31.
191. Tansuker, H. D. Effect of the fascia graft size on healing rate of cavities in patients undergoing CWD tympanomastoidectomy: a clinical prospective study // *The Journal of International Advanced Otology*. 2019. Vol. 15. № 2. – P. 189-192.
192. Tarnuzzer, R. W. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments / R.W. Tarnuzzer, G.S. Schultz – Text : direct // *Wound Repair and Regeneration*. 1996. Vol. 4. № 3. – P. 321-325.
193. Thiel, G. The behavior of mastoidectomy cavities following modified radical mastoidectomy / G. Thiel, J.A. Rutka, D.D. Pothier – Text : direct // *The Laryngoscope*. 2014. Vol. 124. № 10. – P. 2380-2385.
194. Thomas, S. Alginate dressings in surgery and wound management — part 1 / S. Thomas – Text : direct // *Journal of Wound Care*. 2000. Vol. 9. № 2. – P. 56-60.
195. Thuraisingam, T. Delayed cutaneous wound healing in mice lacking solute carrier 11a1 (formerly nramp1): correlation with decreased expression of secretory leukocyte protease inhibitor // *Journal of Investigative Dermatology*. 2006. Vol. 126. № 4. – P. 890-901.
196. Tomlin, J. Surgical technique and recurrence in cholesteatoma: a meta-analysis // *Audiology and Neurotology*. 2013. Vol. 18. Surgical Technique and Recurrence in Cholesteatoma. № 3. – P. 135-142.
197. Tottoli, E. M. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. № 8. – P. 735.
198. Tulachan, B. Comparison of healing time following modified radical mastoidectomy with or without mastoid cavity obliteration / B. Tulachan, R. Swar, BN. Borgohain – Text : direct // *Global Journal of Otolaryngology*. 2018. Vol. 15. № 5. – P. 95-103.
199. Valentine, R. The efficacy of a novel chitosan gel on hemostasis and wound healing after endoscopic sinus surgery // *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2010. Vol. 24. № 1. – P. 70-75.
200. Vowden, K. Wound dressings: principles and practice / K. Vowden, P. Vowden – Text : direct // *Surgery*. 2017. Vol. 35. Wound dressings. № 9. – P. 489-494.
201. Vozel, D. Autologous platelet- and extracellular vesicle-rich plasma is an effective treatment modality for chronic postoperative temporal bone cavity inflammation: randomized controlled clinical trial // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021. Vol. 9. – P. 1-11.

202. Wang, Y.-W. Biological effects of chitosan-based dressing on hemostasis mechanism // *Polymers*. 2019. Vol. 11. № 11. – P. 1906.
203. Watelet, J.-B. Wound healing of the nasal and paranasal mucosa: a review // *American Journal of Rhinology*. 2002. Vol. 16. № 2. – P. 77-84.
204. Weber, R. Healing in the nasal mucosa / R. Weber, R. Keerl – Text : direct // *Journal of Wound Care*. 1998. Vol. 7. № 2. – P. 101-102.
205. Wetmore, S. J. Split thickness skin grafting in canal wall down tympanomastoidectomy / S.J. Wetmore, H.A. Bueller, J.L. Cost – Text : direct // *Otology & Neurotology*. 2014. Vol. 35. № 1. – P. 97-100.
206. Wichterle, O. Hydrophilic gels for biological use / O. Wichterle, D. Lím – Text : direct // *Nature*. 1960. Vol. 185. № 4706. – P. 117-118.
207. Wilkie, M. D. Canal wall down mastoidectomy with obliteration versus canal wall up mastoidectomy in primary cholesteatoma surgery // *The Journal of Laryngology & Otology*. 2019. Vol. 133. № 12. – P. 1074-1078.
208. Wilkinson, H. N. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes / H.N. Wilkinson, M.J. Hardman – Text : direct // *Open Biology*. 2020. Vol. 10. № 9. – P. 1-14.
209. Yetiser, S. Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 α in chronic otitis media with or without cholesteatoma / S. Yetiser, B. Satar, N. Aydin – Text : direct // *Otology & Neurotology*. 2002. Vol. 23. № 5. – P. 647-652.
210. Youngs, R. Epithelial migration in open mastoidectomy cavities / R. Youngs – Text : direct // *The Journal of Laryngology & Otology*. 1995. Vol. 109. № 4. – P. 286-290.
211. Youngs, R. Temporal bone histopathology of open mastoidectomy cavities / R. Youngs – Text : direct // *The Journal of Laryngology & Otology*. 1993. Vol. 107. № 6. – P. 569-573.
212. Youngs, R. The histopathology of mastoidectomy cavities, with particular reference to persistent disease leading to chronic otorrhoea / R. Youngs – Text : direct // *Clinical Otolaryngology*. 1992. Vol. 17. № 6. – P. 505-510.
213. Yung, M. EAONO/JOS Joint consensus statements on the definitions, classification and staging of middle ear cholesteatoma // *The Journal of International Advanced Otology*. 2017. Vol. 13. № 1. – P. 1-8.
214. Yung, M. Surgical management of troublesome mastoid cavities // *The Journal of Laryngology & Otology*. 2011. Vol. 125. № 3. – P. 221-226.
215. Zhang, M. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management / M. Zhang, X. Zhao – Text : direct // *International journal of biological macromolecules*. 2020. Vol. 162. – P. 1414-1428.